

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 927 631**

51 Int. Cl.:

C07D 407/06 (2006.01)
C07D 209/44 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/12 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2016 PCT/EP2016/080885**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.06.2017 WO17102784**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2016 E 16820199 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2022 EP 3390396**

54 Título: **Compuestos de isoindol**

30 Prioridad:

15.12.2015 US 201562267391 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.11.2022

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**LEVER, SARAH;
NARJES, FRANK;
OLSSON, ROINE, INGEMAR y
VON BERG, STEFAN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 927 631 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de isoindol

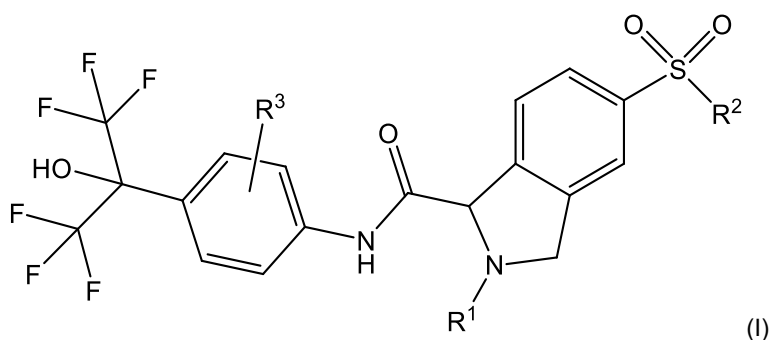
5 Esta memoria descriptiva se refiere a compuestos de arilamida que tienen actividad farmacéutica, a procesos para preparar dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y al uso de dichos compuestos como agentes terapéuticos activos.

10 Los receptores huérfanos relacionados con el receptor de ácido retinoico (ROR) son una familia de factores de transcripción que pertenecen a la superfamilia del receptor nuclear. La familia está compuesta por tres genes, RORA, RORB y RORC, todos los cuales expresan más de una isoforma de la proteína (Jetten, AM; Kurebayashi, S; Ueda, E. (2006) *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*69:205-47). RORC (también conocido como ROR γ o NR1F3) se traduce en dos isoformas de proteínas principales que comparten la mayor parte de la secuencia de aminoácidos, incluido el dominio de unión al ligando, pero que difieren 21 aminoácidos de longitud en el extremo N-terminal. Las dos isoformas se expresan de forma diferencial. La forma más larga (ROR γ) se encuentra en muchos tejidos, tales como el hígado, riñón, músculo y algunas células de origen hematopoyético, mientras que la forma más corta (ROR γ t) se expresa en el timo y las células del sistema inmune (He, YW; Deftos, ML; Ojala, EW; Bevan, MJ (1998) *Immunity* 9(6):797-806). Se ha demostrado que ROR γ t es necesario para la diferenciación y la función de las células Th17 y coordina la expresión de IL17 en muchas células inmunes (Ivanov, II; McKenzie, BS; Zhou, L; Littman, DR *et al.* (2006) *Cell* 126:1121-1133). Las células Th17 son un subconjunto de linfocitos T auxiliares que producen IL17, IL22 y otras citocinas. Alcanzan su fenotipo Th17 a través de la exposición local a una combinación de citocinas tales como TGF β , IL1 β e IL23. Los mediadores y los factores de transcripción que se requieren para su diferenciación, polarización y función efectora se conocen como el eje Th17, y el eje Th17 incluye otros tipos de células que producen las mismas citocinas (y receptores correspondientes), tales como las células linfoides innatas (ILCs) y los linfocitos T $\gamma\delta$.

25 El eje Th17 de procesos biológicos se ha visto implicado en la patología de muchas enfermedades humanas con un componente inmune o patología autoinmune, tales como psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, diabetes tipo I dependiente de insulina y también en cáncer (Wilke CM, Bishop K, Fox D, Zou W (2011) *Trends Immunol.* 32(12):603-11; Bartlett, HS; Million, RP (2015) *Nat. Rev. Drug Discovery* 14:11-12). Muchas de estas enfermedades comparten asociaciones genéticas con genes contenidos en el eje Th17 (Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ (2014) *Nat. Rev. Immunol.* 14(9):585-600).

35 ROR γ t es fundamental para el eje Th17, ya que se requiere para la función de las células Th17 y rige la producción de citocinas y los procesos biológicos relacionados en muchos otros tipos de células. Debido a la función central de ROR γ t, es deseable regular la actividad de ROR γ t como un medio de tratamiento de enfermedades donde el eje Th17 está alterado. Por consiguiente, existe la necesidad de nuevos agentes terapéuticos que modulen ROR γ t.

40 En resumen, esta memoria descriptiva describe, en parte, un compuesto de fórmula (I):



en la que:

- 45 R¹ es H o (CO)R⁴;
 R² es alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, CH₂-ciclopropilo, o NR⁵R⁶, en la que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C₁₋₆ y dicho CH₂-ciclopropilo está opcionalmente sustituido con halo, OH, CN o alcoxi C₁₋₆;
 R³ es H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo o CN.
 50 R⁴ es:
- H;
 - alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con (R⁷)_a;
 - cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, OH, CN, alcoxi C₁₋₆, o alquilo C₁₋₃-OR⁸;
 - 55 - heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ u OH;

- alcoxi C₁₋₆; o

- NHR¹³;

a es 1, 2 o 3;

R⁶ es H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

5 R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, OH, CN, alcoxi C₁₋₆, NR⁹R¹⁰, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo y arilo, en la que dichos grupos cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo o arilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, CN, OH, alcoxi C₁₋₆ y NR¹¹R¹²;

R¹³ es H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

10 cada uno de R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² es independientemente H o alquilo C₁₋₆;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Esta memoria descriptiva también describe, en parte, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Esta memoria descriptiva también describe, en parte, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

20 Esta memoria descriptiva también describe, en parte, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento o la prevención de una patología mediada por ROR γ y/o ROR γ t.

Aspectos adicionales de la memoria descriptiva serán evidentes para un experto en la técnica a partir de la lectura de esta memoria descriptiva.

25 Los compuestos de la memoria descriptiva pueden existir en forma de sal o en forma diferente de sal (es decir, como una base libre), y la presente memoria descriptiva incluye tanto las formas de sal como las formas diferente de sal. Los compuestos descritos en esta memoria descriptiva pueden formar sales de adición de ácidos o sales de adición de bases. En general, se puede preparar una sal de adición de ácido empleando diferentes ácidos inorgánicos u orgánicos. Dichas sales pueden formarse típicamente, por ejemplo, mezclando el compuesto con un ácido (por ejemplo, una cantidad estequiométrica de un ácido) usando diversos métodos conocidos en la técnica. Esta mezcla puede producirse en agua, un disolvente orgánico (por ejemplo, éter, acetato de etilo, etanol, metanol, isopropanol o acetonitrilo), o una mezcla acuosa/orgánica. En otro aspecto de la memoria descriptiva, las sales de adición de ácidos son, por ejemplo, trifluoroacetato, formiato, acetato o clorhídrico. En general, una sal de adición de bases puede prepararse usando diversas bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo, una sal de metal alcalino o alcalinotérreo tal como una sal de sodio, calcio o magnesio, u otras sales metálicas, tales como una sal de potasio o cinc, o de amonio, o una sal con una base orgánica tal como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina o morfolina. El experto conocerá los principios generales y las técnicas de preparación de sales farmacéuticas, tales como los descritos en, por ejemplo, Berge et al., *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977).

40 Los compuestos y sales que se describen en esta memoria descriptiva incluyen uno o más centros quirales (es decir, asimétricos). En la medida en que una estructura o nombre químico en esta memoria descriptiva no indique la quiralidad, la estructura o nombre pretende incluir cualquier estereoisómero individual (es decir, cualquier isómero quiral individual) correspondiente a esa estructura o nombre, así como cualquier mezcla de estereoisómeros (por ejemplo, un racemato). En algunas realizaciones, se obtiene un estereoisómero individual aislándolo de una mezcla de isómeros (por ejemplo, un racemato) usando, por ejemplo, separación cromatográfica quiral. En otras realizaciones, se obtiene un único estereoisómero por síntesis directa a partir de, por ejemplo, un material de partida quiral.

50 Un enantiómero particular de un compuesto descrito en el presente documento puede ser más activo que otros enantiómeros del mismo compuesto.

55 De acuerdo con una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un enantiómero único que está en un exceso enantiomérico (% de e.e.) de ≥ 95 , ≥ 98 % o ≥ 99 %. Convenientemente, el único enantiómero está presente con un exceso enantiomérico (% de e.e.) ≥ 99 %.

De acuerdo con otra realización, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I), que es un enantiómero individual que está en un exceso enantiomérico (% de e.e.) de ≥ 95 , ≥ 98 % o ≥ 99 % o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Convenientemente, el único enantiómero está presente con un exceso enantiomérico (% de e.e.) ≥ 99 %.

60 Cuando está en forma cristalina sólida, un compuesto de fórmula (I) puede estar en forma de un cocrystal con otra entidad química y la memoria descriptiva incluye todos estos co-cristales.

65 Los compuestos de la memoria descriptiva pueden existir como un solvato (tal como un hidrato), así como formas no solvatadas, y la presente memoria descriptiva incluye todos estos solvatos.

Los compuestos y sales descritos en esta memoria descriptiva pueden existir en diversas formas tautoméricas y la memoria descriptiva incluye todas estas formas tautoméricas. Los "tautómeros" son isómeros estructurales que existen en equilibrio resultantes de la migración de un átomo de hidrógeno.

5 Los compuestos y sales descritos en esta memoria descriptiva pueden estar etiquetados isotópicamente (o "radioetiquetados"). En ese caso, uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra típicamente en la naturaleza. La memoria descriptiva incluye formas de compuestos marcadas isotópicamente descritas en el presente documento. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse incluyen ^2H (también escrito como "D" para deuterio), ^3H (también escrito como "T" para tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O y ^{36}Cl . El isótopo que se use dependerá de la aplicación específica de ese derivado radiomarcado. Por ejemplo, para los ensayos de marcado de receptores y de competición *in vitro*, ^3H o ^{14}C suelen ser útiles. Para aplicaciones de radioimágenes, con frecuencia es útil ^{11}C . En algunas realizaciones, el radionucleido es ^3H . En algunas realizaciones, el radionucleido es ^{14}C . En algunas realizaciones, el radionucleido es ^{11}C .

15 A menos que se indique otra cosa, halo se selecciona de cloro (Cl), flúor (F), bromo (Br) y yodo (I), tal como flúor.

El cicloalquilo es un anillo carbocíclico no aromático. El anillo carbocíclico puede ser saturado o insaturado, y puede estar puenteado o sin puente. Cicloalquilo C_{3-7} es cualquier anillo carbocíclico que contenga de 3 a 7 átomos de carbono. Un ejemplo de cicloalquilo C_{3-7} es un anillo carbocíclico no aromático insaturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, tal como ciclopropilo y ciclobutilo.

25 Heterocicloalquilo es un anillo mono o bicíclico no aromático de 3 a 9 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o un N-óxido de los mismos, o un S-óxido o S-dióxido de los mismos. El anillo puede ser saturado o insaturado, y puede estar puenteado o sin puente. Un ejemplo de heterocicloalquilo es un anillo monocíclico no aromático insaturado de 4 a 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno u oxígeno; o un N-óxido del mismo. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen oxiranilo, aziridinilo, azetidínulo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperazinilo, tales como azetidínulo, oxetanilo, pirrolidinilo o tetrahidrofuranilo, por ejemplo oxetanilo o tetrahidrofuranilo. Para evitar dudas, los sustituyentes en el anillo de heterocicloalquilo pueden estar unidos a través de un átomo de carbono o un heteroátomo.

35 Arilo es un anillo aromático que contiene 6 o 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo, tales como fenilo.

A menos que se indique otra cosa, los grupos alquilo, alcoxi y haloalquilo que contienen el número requerido de átomos de carbono pueden ser ramificados o no ramificados. Los ejemplos de grupos alquilo C_{1-6} adecuados incluyen metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo e i-hexilo, tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, e i-butilo. Los ejemplos de grupos alcoxi C_{1-6} adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi, i-pentoxi, n-hexoxi, i-hexoxi, metoxietil, metoxipropilo, etoxietilo y metoxibutilo, tales como metoxi, etoxi, i-propoxi y t-butoxi. Los ejemplos de grupos alquil $\text{C}_{1-3}\text{-OH}$ adecuados incluyen $-\text{CH}_2\text{OH}$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, tal como $-\text{CH}_2\text{OH}$.

45 Para evitar dudas, cuando múltiples sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo dado, los sustituyentes seleccionados pueden comprender los mismos sustituyentes o diferentes sustituyentes del grupo dado. Únicamente a modo de ejemplo, cuando R^4 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $(\text{R}^7)_a$, y cuando a es 2, los dos sustituyentes R^7 pueden ser iguales, por ejemplo, ambos flúor, o pueden ser diferentes, por ejemplo, uno flúor y uno OH.

50 En una realización, R^1 es H.

En otra realización, R^1 es $(\text{CO})\text{R}^4$.

55 En una realización, R^2 es alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C_{1-6}), ciclopropilo, CH_2 -ciclopropilo sin sustituir, o NR^5R^6 .

En una realización, R^2 es alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C_{1-6}), o CH_2 -ciclopropilo (opcionalmente sustituido con halo, OH, CN o alcoxi C_{1-6}).

60 En una realización, R^2 es alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C_{1-6}), o CH_2 -ciclopropilo (opcionalmente sustituido con OH, CN o alcoxi C_{1-6}).

En otra realización, R^2 es alquilo C_{1-6} o CH_2 -ciclopropilo sin sustituir.

65 En otra realización, R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C_{1-6} .

- En otra realización, R² es alquilo C₁₋₆ sustituido con OH, tal como -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH o -CH₂CH(OH)CH₃, por ejemplo, -CH₂CH₂OH.
- 5 En otra realización, R² es alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, tal es como -CH₂CH₂OCH₃, o -CH₂CH₂CH₂OCH₃, por ejemplo, -CH₂CH₂OCH₃.
- En otra realización, R² es alquilo C₁₋₆ sin sustituir, tales como metilo, etilo o i-propilo. En otra realización, R² es metilo sin sustituir o etilo sin sustituir. En una realización adicional, R² es metilo sin sustituir.
- 10 En otra realización, R² es ciclopropilo o CH₂-ciclopropilo (opcionalmente sustituido con OH, CN o alcoxi C₁₋₆).
- En otra realización, R² es CH₂-ciclopropilo (opcionalmente sustituido con halo, OH, CN o alcoxi C₁₋₆).
- 15 En otra realización, R² es CH₂-ciclopropilo sustituido con halo, tal como flúor.
- En otra realización, R² es CH₂-ciclopropilo (opcionalmente sustituido con OH, CN o alcoxi C₁₋₆).
- En otra realización, R² es CH₂-ciclopropilo sin sustituir.
- 20 En otra realización, R² es NR⁵R⁶.
- En una realización, R³ es H, alquilo C₁₋₆ o halo.
- 25 En otra realización, R³ es H, metilo o flúor.
- En otra realización, R³ es H.
- En otra realización, R³ es alquilo C₁₋₆ tal como metilo, etilo o i-propilo, por ejemplo, metilo.
- 30 En otra realización, R³ es halo, por ejemplo, flúor.
- En una realización, R⁴ es:
- 35 - H;
 - alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con (R⁷)_a;
 - cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OH, CN, alcoxi C₁₋₆, o alquil C₁₋₃-OR⁸;
 - heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ u OH; o
 - alcoxi C₁₋₆;
- 40 En una realización, R⁴ es H.
- En una realización, R⁴ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con (R⁷)_a.
- 45 En otra realización, R⁴ es alquilo C₁₋₆ sin sustituir. En una realización adicional, R⁴ es metilo sin sustituir. En una realización adicional, R⁴ es etilo sin sustituir.
- En otra realización, a es 1 o 2. En otra realización, a es 2 o 3. En otra realización, a es 1. En otra realización, a es 2. En otra realización, a es 3.
- 50 En otra realización, R⁴ es cicloalquilo C₃₋₇ (tales como ciclopropilo o ciclobutilo) opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OH, CN, alcoxi C₁₋₆ o alquil C₁₋₃-OR⁸. En otra realización, R⁴ es cicloalquilo C₃₋₇ sin sustituir.
- En otra realización, R⁴ es cicloalquilo C₃₋₇ (tal como ciclopropilo) opcionalmente sustituido con halo.
- 55 En otra realización, R⁴ es ciclopropilo opcionalmente sustituido con OH, CN, alcoxi C₁₋₆ (tal como metoxi o etoxi) o alquil C₁₋₃-OR⁸ (tal como -CH₂OH).
- En otra realización, R⁴ es ciclobutanilo opcionalmente sustituido con OH, CN, alcoxi C₁₋₆ (tales como metoxi o etoxi) o alquil C₁₋₃-OR⁸ (tal como -CH₂OH), por ejemplo OH.
- 60 En otra realización, R⁴ es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ u OH. En otra realización, R⁴ es heterocicloalquilo sin sustituir.
- 65 En una realización adicional, R⁴ es tetrahidrofurano opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ u OH.

En una realización adicional, R⁴ es oxetanilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ u OH.

En otra realización, R⁴ es alcoxi C₁₋₆, tal como metoxi, etoxi, i-propoxi o t-butoxi, por ejemplo, metoxi.

5 En una realización, R⁴ es NHR¹³.

En una realización, R⁶ es alquilo C₁₋₆, tal como metilo.

10 En otra realización, R⁶ es cicloalquilo C₃₋₇, tal como ciclopropilo.

En una realización, R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo (tal como flúor), OH, CN, alcoxi C₁₋₆ (tal como metoxi), NR⁹R¹⁰, cicloalquilo C₃₋₇ (tal como ciclopropilo o ciclobutilo), heterocicloalquilo (tal como oxetanilo) y arilo (tal como fenilo), en donde dichos grupos cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo o arilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que

15 consiste en CN, OH, alcoxi C₁₋₆ (tal como metoxi) y NR¹¹R¹².

En otra realización, R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, OH, CN, metoxi, NH₂, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo y fenilo, en donde dichos grupos ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo o fenilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que

20 consiste en CN, OH, metoxi y NR¹¹R¹².

En otra realización, R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo (tal como flúor) y cicloalquilo C₃₋₇ (tal como ciclopropilo).

25 En otra realización, R⁷ es halo, tal como flúor.

En otra realización, R⁷ es OH.

En otra realización, R⁷ es CN.

30 En otra realización, R⁷ es alcoxi C₁₋₆, tal como metoxi o etoxi.

En otra realización, R⁷ es NR⁹R¹⁰, tal como -NH₂ o -N(CH₃)₂.

35 En otra realización, R⁷ es cicloalquilo C₃₋₇ (tal como ciclopropilo o ciclobutilo) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos (tales como 1 o 2 grupos, por ejemplo, 1 grupo) seleccionados independientemente del grupo que consiste en CN, OH, alcoxi C₁₋₆ (tal como metoxi) y NR¹¹R¹² (tal como -N(CH₃)₂). En otra realización, R⁷ es cicloalquilo C₃₋₇ sin sustituir.

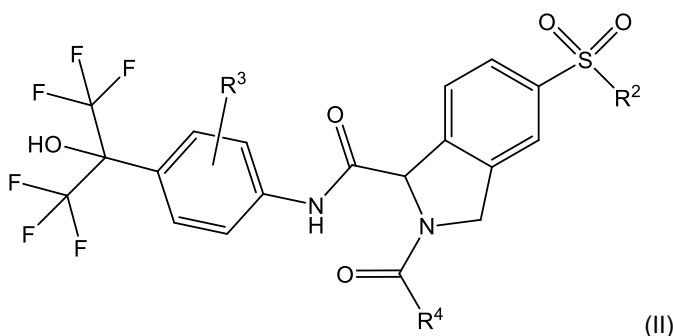
40 En otra realización, R⁷ es heterocicloalquilo (tal como oxetanilo) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos (tales como 1 o 2 grupos, por ejemplo, 1 grupo) seleccionados independientemente del grupo que consiste en CN, OH, alcoxi C₁₋₆ (tal como metoxi) y NR¹¹R¹². En otra realización, R⁷ es heterocicloalquilo sin sustituir.

45 En otra realización, R⁷ es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos (tales como 1 o 2 grupos, por ejemplo, 1 grupo) seleccionados independientemente del grupo que consiste en CN, OH, halo, alcoxi C₁₋₆ (tal como metoxi) o NR¹¹R¹². En otra realización, R⁷ es fenilo sin sustituir.

En una realización, R⁹ y R¹⁰ son independientemente H o metilo.

50 En una realización, R¹¹ y R¹² son independientemente H o metilo.

En una realización adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R², R³ y R⁴ son como se definen en el compuesto de fórmula (I):



- 5 En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C_{1-6} , tal como metilo, etilo, $-CH_2CH_2OH$, o $-CH_2CH_2OCH_3$.
- 10 En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es ciclopropilo o CH_2 -ciclopropilo (opcionalmente sustituido con halo, OH, CN o alcoxi C_{1-6}), tal como CH_2 -ciclopropilo (opcionalmente sustituido con OH, CN o alcoxi C_{1-6}).
- 15 En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es NR^5R^6 , tal como $-NHR^6$, en donde R^6 es metilo o ciclopropilo.
- En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es alquilo C_{1-6} sin sustituir o CH_2 -ciclopropilo sin sustituir.
- 20 En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es alquilo C_{1-6} sin sustituir.
- En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es metilo sin sustituir o etilo sin sustituir.
- 25 En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es metilo sin sustituir.
- En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es etilo sin sustituir.
- 30 En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es ciclopropilo.
- En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es CH_2 -ciclopropilo opcionalmente sustituido con halo, OH, CN o alcoxi C_{1-6} .
- 35 En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es CH_2 -ciclopropilo opcionalmente sustituido con OH, CN o alcoxi C_{1-6} .
- En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es CH_2 -ciclopropilo sin sustituir.
- 40 En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es $-CH_2CH_2OCH_3$.
- En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es $-CH_2CH_2OH$.
- 45 En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es $-CH_2CH(OH)CH_3$.
- 50 En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es $-NHCH_3$.
- En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^2 es $-NH$ -ciclopropilo.
- 55 En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es H.
- En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es alquilo C_{1-6} , tal como metilo.
- 60 En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es flúor.
- 65 En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^4 es H.

En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁴ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con (R⁷)_a. En una realización adicional, a es 1 o 2, tal como 1. En otra realización, R⁴ es alquilo C₁₋₆ sin sustituir. En otra realización, R⁴ es metilo sin sustituir. En otra realización, R⁴ es etilo sin sustituir.

5 En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁴ es cicloalquilo C₃₋₇ (tal como ciclopropilo o ciclobutilo) opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OH, CN, alcoxi C₁₋₆ (tal como metoxi o etoxi) o alquil C₁₋₃-OR⁸ (tal como -CH₂OH). En otra realización, R⁴ es cicloalquilo C₃₋₇ sin sustituir.

10 En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁴ es heterocicloalquilo (tal como oxetanilo o tetrahidrofuranilo) opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ u OH. En otra realización, R⁴ es heterocicloalquilo sin sustituir.

15 En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁴ es alcoxi C₁₋₆ (tal como metoxi, etoxi, i-propoxi o t-butoxi).

En una realización adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁴ es NHR¹³ (tales como -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃ o -NH-ciclopropilo).

20 En una realización, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C₁₋₆) o CH₂-ciclopropilo (opcionalmente sustituido con halo, OH, CN o alcoxi C₁₋₆); R³ es H; y R⁴ es alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con (R⁷)_a), cicloalquilo C₃₋₇ (opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, OH, CN, alcoxi C₁₋₆ o alquil C₁₋₃-OR⁸), heterocicloalquilo (opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ u OH) o alcoxi C₁₋₆.

En una realización, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C₁₋₆) o CH₂-ciclopropilo (opcionalmente sustituido con halo, OH, CN o alcoxi C₁₋₆); R³ es H; y R⁴ es alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con (R⁷)_a) o cicloalquilo C₃₋₇ (opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, OH, CN, alcoxi C₁₋₆ o alquil C₁₋₃-OR⁸).

30 En una realización, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C₁₋₆) o CH₂-ciclopropilo (opcionalmente sustituido con halo, OH, CN o alcoxi C₁₋₆); R³ es H; y R⁴ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con (R⁷)_a.

35 En una realización, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es alquilo C₁₋₆ sin sustituir o CH₂-ciclopropilo sin sustituir; R³ es H; y R⁴ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con (R⁷)_a.

40 En una realización, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es alquilo C₁₋₆ sin sustituir; R³ es H; y R⁴ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con (R⁷)_a.

En una realización, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es CH₂-ciclopropilo sin sustituir; R³ es H; y R⁴ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con (R⁷)_a.

45 En otra realización, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es metilo sin sustituir o etilo sin sustituir; R³ es H; y R⁴ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con (R⁷)_a.

En otra realización, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es metilo sin sustituir; R³ es H; y R⁴ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con (R⁷)_a.

50 En otra realización, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es etilo sin sustituir; R³ es H; y R⁴ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con (R⁷)_a.

55 En otra realización, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es CH₂-ciclopropilo sin sustituir; R³ es H; y R⁴ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con (R⁷)_a.

En una realización, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es alquilo C₁₋₆ sin sustituir o CH₂-ciclopropilo sin sustituir; R³ es H; y R⁴ es alquilo C₁₋₆ sin sustituir.

60 En otra realización, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es alquilo C₁₋₆ sin sustituir; R³ es H; y R⁴ es alquilo C₁₋₆ sin sustituir.

65 En otra realización, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es CH₂-ciclopropilo sin sustituir; R³ es H; y R⁴ es alquilo C₁₋₆ sin sustituir.

En otra realización, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es metilo sin sustituir; R³ es H; y R⁴ es metilo sin sustituir.

5 En otra realización, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es etilo sin sustituir; R³ es H; y R⁴ es metilo sin sustituir.

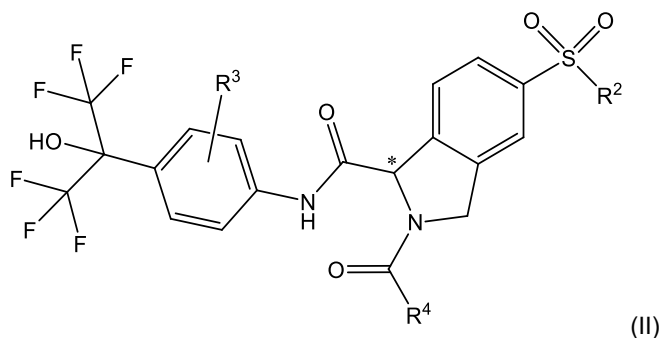
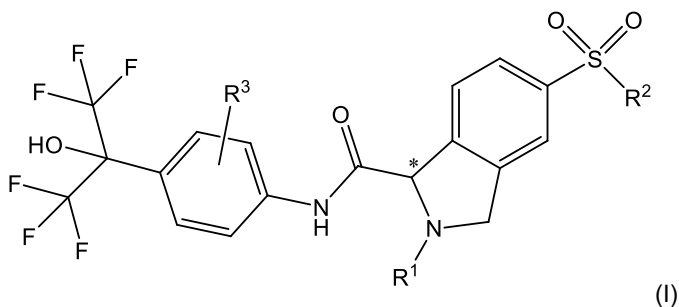
En otra realización, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es CH₂-ciclopropilo sin sustituir; R³ es H; y R⁴ es metilo sin sustituir.

10 En otra realización, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es metilo sin sustituir; R³ es H; y R⁴ es etilo sin sustituir.

En otra realización, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es etilo sin sustituir; R³ es H; y R⁴ es etilo sin sustituir.

15 En otra realización, se proporciona el compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es CH₂-ciclopropilo sin sustituir; R³ es H; y R⁴ es etilo sin sustituir.

20 En otra realización, se proporciona el compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) que presenta estereoquímica R en el átomo de carbono marcado con un asterisco como se muestra a continuación:



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Cuando cualquier realización dentro de esta memoria descriptiva incluye un grupo que se dice que está "opcionalmente sustituido", a menos que se indique otra cosa, dicho grupo puede estar o no sustituido o puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes (tales como 1 o 2 sustituyentes, por ejemplo 1 sustituyente) seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes proporcionados. Para evitar dudas, una realización adicional incluirá la realización en la que dicho grupo no está sustituido.

35 Cuando cualquier realización dentro de esta memoria descriptiva incluye una subselección de un grupo más pequeño (usando las palabras "tal como" o "por ejemplo"), entonces para evitar dudas, cada grupo subseleccionado representa una realización adicional.

Un ejemplo de un compuesto de la memoria descriptiva es:

40 5-(Etilsulfonil)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida;

5-(Etilsulfonil)-2-formil-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida;

45 2-[(1-Cianociclopropil)acetil]-5-(etil-sulfonil)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-

- isoindol-1-carboxamida;
- 5 2-Acetil-5-(etilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-[Ciclopropil(difluoro)acetil]-5-(etilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 10 2-[(1-Cianociclopropil)carbonil]-5-(etilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5-(Etilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 15 5-(Etilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-hidroxiciclopropil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5-(Etilsulfonil)-2-(3-fluoropropanoil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 20 2-(Ciclobutilacetil)-5-(etilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5-(Etilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(oxetan-2-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 25 2-(3-Cianopropanoil)-5-(etilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 30 5-(Etilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5-(Etilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(tetrahidrofuran-3-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 35 5-(Etilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-[[1-(Dimetilamino)ciclopropil]acetil]-5-(etilsulfonil)-*N*-[1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 40 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 45 2-Acetil-5-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-2-formil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 50 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(metoxiacetil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de etilo;
- 55 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 60 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-hidroxiciclopropil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 65 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)-

- 2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5 2-[(1-Cianociclopropil)carbonil]-5-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(tetrahidrofuran-3-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 10 2-[Amino(ciclopropil)acetil]-5-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 15 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de metilo;
- 2-[(Ciclopropil(difluoro)acetil)-5-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 20 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 25 2-Formil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 30 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*R*)-2-hidroxibutanoil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-(metilsulfamoil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de metilo;
- 35 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-(metilsulfamoil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de etilo;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 40 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-2-hidroxibutanoil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(metoxiacetil)-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 45 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-2-(oxetan-2-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 50 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-2-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 55 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 60 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 65 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de metilo;

- 5 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5 2-[(1-Cianociclopropil)carbonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 10 2-Formil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 10 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2-(oxetan-2-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 15 2-(3-Fluoro-2-metilpropanoil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 15 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metilbutanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 20 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(3-metilbutanoil)-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 25 2-(Ciclopropilacetil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 25 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-hidroxiciclopropil)acetil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 30 2-[(3*S*)-3-Fluorobutanoil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 30 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(metoxiacetil)-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 35 2-(3-Fluoropropanoil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 40 2-[(1-Etoxiciclopropil)carbonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 40 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)acetil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 45 2-[(3*R*)-3-Fluorobutanoil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 45 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(2-metoksi-2-metilpropanoil)-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 50 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de propan-2-ilo;
- 55 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 55 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metilbutanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 60 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-2-hidroxi-3-metilbutanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 60 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-2-hidroxi-3-metilbutanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 65 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(3-hidroxi-2-metilpropanoil)-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

- 5 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2-(oxetan-3-ilacetil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5 2-[(1-Cianociclopropil)acetil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 10 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 10 2-(3-Cianopropanoil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 15 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(trans-3-hidroxiciclobutil)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 15 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(cis-3-hidroxiciclobutil)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 20 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(3*R*)-3-hidroxiбутаноил]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 20 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(3*S*)-3-hidroxiбутаноил]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 25 2-Acetil-*N*-[3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 30 2-[(1-cianociclopropil)carbonil]-*N*-[2-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 30 2-Acetil-*N*-[2-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 35 *N*-[2-Fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 40 2-[(1-Cianociclopropil)carbonil]-*N*-[3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 40 *N*-[3-Fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 45 2-Acetil-5-(ciclopropilsulfamoil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 45 5-(Ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 50 2-Acetil-5-(ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 50 5-(Ciclopropilsulfonil)-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de metilo;
- 55 5-(ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 60 5-(ciclopropilsulfonil)-2-formil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 60 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-metoxietil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 65 2-Formil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-metoxietil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

- 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-metoxietil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-5-[(2-metoxietil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-hidroxietyl)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 10 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-hidroxietyl)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-hidroxietyl)sulfonil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 15 (1*R*)-2-Acetil-5-(etilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- (1*S*)-2-Acetil-5-(etilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 20 (1*R*)-2-Acetil-5-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- (1*S*)-2-Acetil-5-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 25 (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*R*)-2-hidroxiobutanoil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 30 (1*S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*R*)-2-hidroxiobutanoil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-2-hidroxiobutanoil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 35 (1*S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-2-hidroxiobutanoil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- (1*R*)-2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 40 (1*S*)-2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 45 (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- (1*S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 50 (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*R*)-2-hidroxiobutanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- (1*S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*R*)-2-hidroxiobutanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 55 (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-2-hidroxiobutanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- (1*S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-2-hidroxiobutanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 60 (1*S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-2-hidroxiobutanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

65

Un ejemplo adicional de un compuesto de la memoria descriptiva es:

- 2-(Cianoacetil)-5-(etilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5 5-(Etilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[[1-(hidroximetil)ciclopropil]carbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(2-metoxibutanoil)-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 10 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(hidroxiacetil)-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[2-Fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 15 *N*-[2-Fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(3-metiloxetan-3-il)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 20 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2-(oxetan-3-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 25 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2-metiloxetan-2-il)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-[(1-Fluorociclopropil)carbonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 30 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(2-metoxibutanoil)-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 35 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclobutil)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*R*)-2-metoxipropanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 40 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)(1-²H)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- (1*R*)- *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2-metiloxetan-2-il)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 45 5-(Ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(hidroxiacetil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5-(Ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(metoxiacetil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 50 2-[(1-Cianociclopropil)carbonil]-5-(ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 55 5-(Ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5-(Ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 60 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-[(2-metoxietil)sulfonil]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de metilo;
- 65 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(hidroxiacetil)-5-[(2-metoxietil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(metoxiacetil)-5-[(2-metoxietil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5 5-[[1-(1-Cianociclopropil)metil]sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 10 2-Acetil-5-[[1-(1-cianociclopropil)metil]sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5-[[1-(1-Cianociclopropil)metil]sulfonil]-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de metilo;
- 15 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-metilpropil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-metilpropil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 20 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[[1-(1-hidroxiciclopropil)metil]sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[[1-(1-hidroxiciclopropil)metil]sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 25 2-Formil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[[1-(1-hidroxiciclopropil)metil]sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 30 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(hidroxiacetil)-5-[[1-(1-hidroxiciclopropil)metil]sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-hidroxiopropil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 35 (1*R*)-2-[(1-Cianociclopropil)carbonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- (1*S*)-2-[(1-Cianociclopropil)carbonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 40 (1*R*)-2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)(1-²H)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- (1*S*)-2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)(1-²H)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 45 (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*R*)-(2-metiloxetan-2-il)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-(2-metiloxetan-2-il)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 50 *N*²-Ciclopropil-*N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-1,2-dicarboxamida;
- 55 *N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-*N*²-metil-5-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-1,2-dicarboxamida;
- 60 *N*²-Etil-*N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-1,2-dicarboxamida;
- N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-1,2-dicarboxamida;
- 65 *N*²-Ciclopropil-*N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-1,2-dicarboxamida;

5-(Ciclopropilsulfonyl)-N¹-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-N²-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-1,2-dicarboxamida;

N¹-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-metoxietil)sulfonyl]-N²-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-1,2-dicarboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

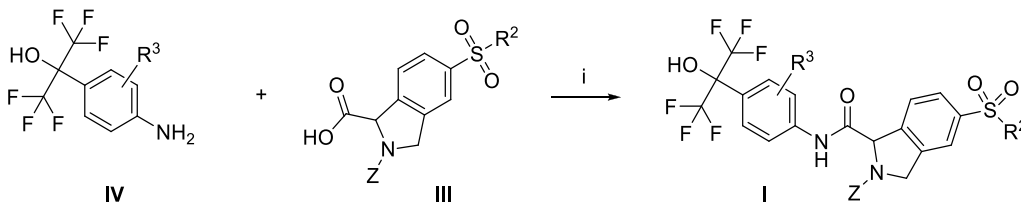
Una característica adicional es cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente con la condición de que cualquiera de los Ejemplos específicos se rechacen individualmente. Por ejemplo, una característica adicional es cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente con la condición de que uno cualquiera o más de los compuestos seleccionados de la lista anterior de ejemplos de compuestos de la memoria descriptiva se rechace individualmente.

En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (I) que excluye al menos un compuesto enumerado en los Ejemplos a continuación. Para ilustrar, en algunas de tales realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (I) que excluye el compuesto descrito en el Ejemplo X, en el que X puede ser 1, 2, 3, etc. En otras realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (I) excluyendo los compuestos descritos en los Ejemplos Y, en donde Y puede ser cualquier combinación de 1, 2, 3, etc.

Los compuestos de fórmula general I descritos en la presente invención se pueden preparar fácilmente de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción. Además, un químico orgánico experto apreciará que cuando se usan condiciones de reacción específicas, se entiende que pueden usarse otras condiciones de reacción adecuadas para lograr la misma transformación y, por lo tanto, se incluyen en la presente invención. También será evidente para el experto que, cuando los esquemas sintéticos contienen funcionalidad que puede interferir con la reacción deseada, se pueden aplicar grupos protectores adecuados. Para ejemplos de grupos protectores véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1999.

El Esquema 1 representa un esquema de reacción general para preparar los compuestos de Fórmula (I), donde R² y R³ son como se han definido anteriormente, y donde Z se define a continuación. Un intermedio (IV) se condensa en condiciones de formación de enlace de amida estándar con el intermedio (III). Las condiciones para esta transformación incluyen, pero sin limitación, el uso de reactivos tales como EDC y HOBt, HATU y T3P y se realizan en disolventes, tales como DCM, acetato de etilo o DMF, en presencia de bases tales como trietilamina, DMAP, diisopropil etilamina (DIPEA) o 2,6-lutidina. Los intermedios (IV) y (III) y los reactivos descritos están comercialmente disponibles o se pueden preparar usando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

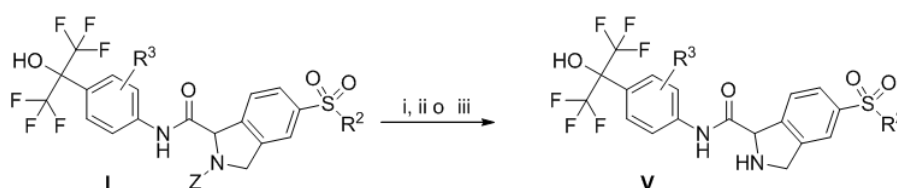
Esquema 1



Condiciones ejemplares: i) EDC, DIPEA, DCM, ta, o T3P, EtOAc, NEt₃, ta.

Z es R¹ que se define como anteriormente, pero excluyendo R¹ = H, lo que conduce directamente a compuestos de Fórmula (I), o es un grupo protector de amina usado comúnmente tal como, pero sin limitación, carbamato de *tert*-butilo (Boc), carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc) o carbamato de bencilo (Cbz), que se elimina para dar la amina (V), un caso especial de fórmula I donde R¹=H, ya sea como la base libre o una sal, dependiendo de las condiciones de desprotección y aislamiento (Esquema 2).

Esquema 2

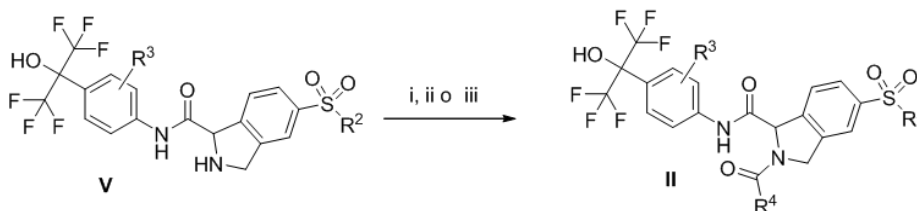


Condiciones ejemplares: i) Desprotección Boc: TFA, DCM; o TBDMSOTf, DCM; o HCl, disolvente; ii) Desprotección

Fmoc: HNEt₂, CH₃CN; o morfolina, disolvente; iii) Desprotección Cbz: H₂, Pd/C, disolvente.

Como se muestra en el Esquema 3, la amina (V) puede entonces transformarse en una amida, una urea o un carbamato usando procedimientos de química orgánica estándar para dar los compuestos de Fórmula (II). Los reactivos para estas transformaciones tales como, pero sin limitación, ácidos carboxílicos, cloruros de ácido o anhídridos (R⁴CO₂H, R⁴COCl, (R⁴CO)₂O), isocianatos (R¹³N=C=O) y cloroformatos (R⁴OCOCI) están disponibles comercialmente o pueden prepararse usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Para evitar dudas, R⁴O representa R⁴ como se ha definido anteriormente, en donde el átomo final del R⁴ correspondiente es oxígeno.

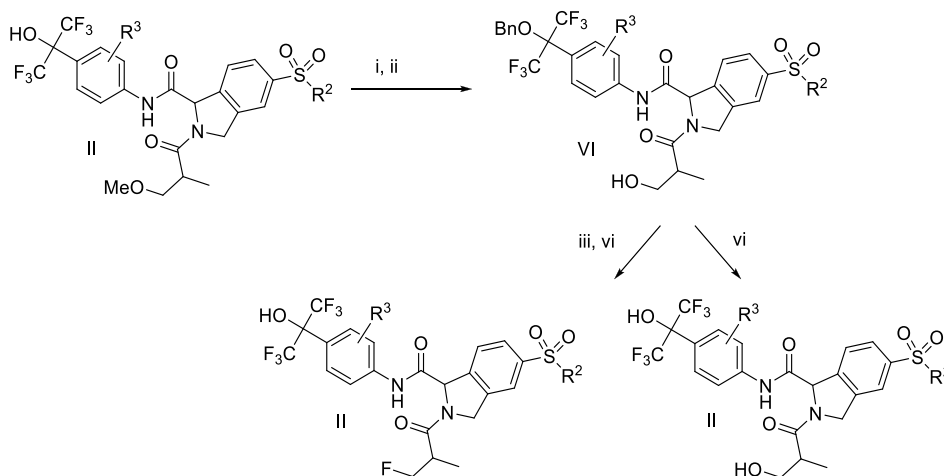
Esquema 3



Condiciones ejemplares: i) Formación de enlace amida: R⁴CO₂H, HATU, disolvente, base o R⁴COCl, disolvente, base o (R⁴CO)₂O, base; ii) formación de carbamato: R⁴OCOCI, base, disolvente; iii) formación de urea: R¹³N=C=O, base, disolvente.

Otra posibilidad es usar la funcionalidad presente en el sustituyente R⁴ de los compuestos de Fórmula (II) para transformarla en otros compuestos de Fórmula (II). Para algunas de estas reacciones, podría ser ventajoso proteger el grupo hidroxilo con grupos protectores conocidos, tales como, pero sin limitación, éteres benílicos. El esquema 4 muestra un ejemplo de este enfoque.

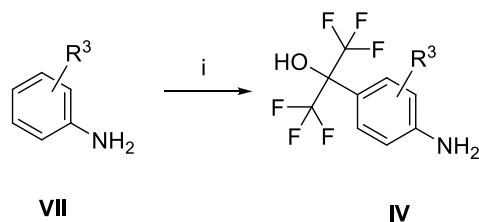
Esquema 4



Condiciones ejemplares: i) Protección del grupo hidroxilo: bromuro de bencilo, base, disolvente; ii) Manipulación de R⁴: BBr₃, DCM; iii) Manipulación de R⁴: DAST, DCM; iv) Desprotección: H₂, Pd/C, disolvente.

Los intermedios tales como (IV) están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante el método mostrado en el Esquema 5 a partir de anilinas. Otros métodos para la preparación de los intermedios (IV) pueden encontrarse, por ejemplo, en: Cheng, J.F. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2006, 16, 3484 o Nishimura, N. et al., Journal of Medicinal Chemistry 2014, 57, 3094.

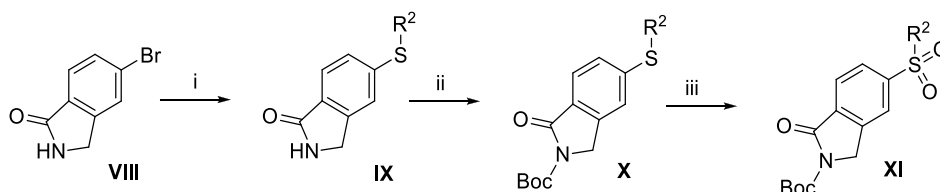
Esquema 5



5 Condiciones ejemplares: i) 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ona trihidrato, TsOH, microondas, calor.

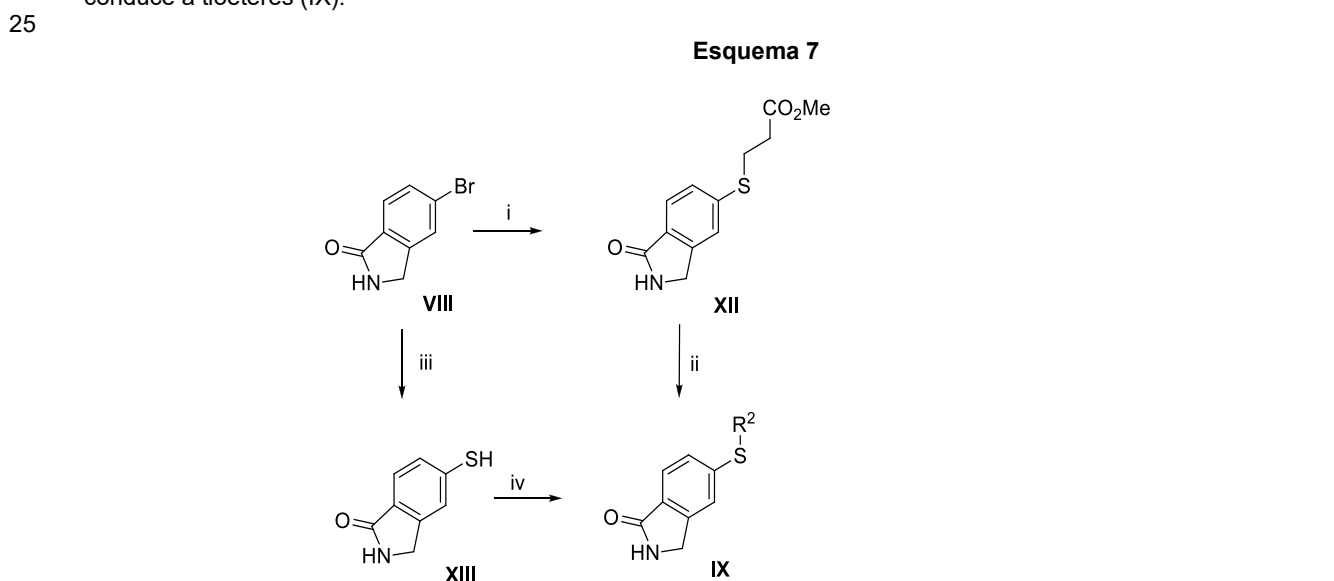
Los intermedios (III) se pueden preparar mediante uno de los métodos generales que se muestran en los siguientes Esquemas. La introducción del residuo de azufre en bromolactama (VIII) se puede realizar de varias maneras, mediante sustitución catalizada por una base o catalizada por metal del bromo con R^2SH , donde R^2 es como se ha definido anteriormente, pero no NR^5R^6 . Esto conduce a tioéteres (IX), que después de la protección de la lactama NH con un grupo protector adecuado, tal como, pero sin limitación, Boc, da compuestos (X), que pueden oxidarse posteriormente para dar sulfonas (XI) (Esquema 6). El orden de la etapa de protección y oxidación puede cambiarse.

Esquema 6



15
20 Condiciones ejemplares: i) R^2SH , base, disolvente, calor; o R^2SNa , DMF, o catalizador de Pd, ligando, R^2SH , disolvente, calor ii) Boc_2O , base, disolvente; iii) *m*CPBA, DCM;

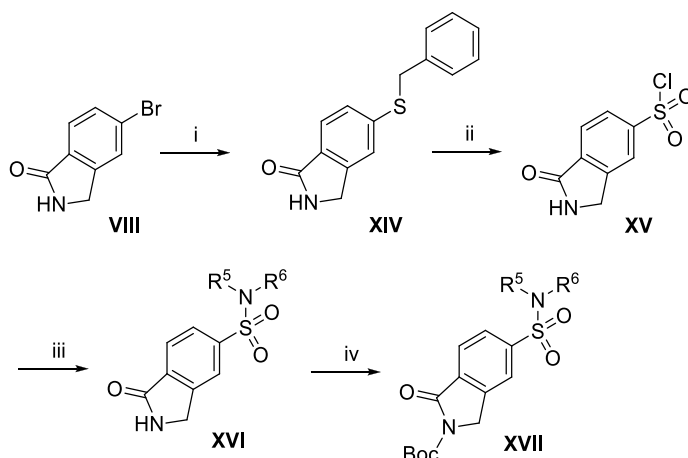
Se muestra otro enfoque para los tioéteres (IX) en el Esquema 7. Se forma un tioéter a partir de la bromo lactama como se muestra en el Esquema 6, pero el sustituyente en el azufre es un grupo protector, por ejemplo, bencilo o un grupo metil-propanoato. La eliminación del grupo protector y la alquilación del tiol resultante conduce a tioéteres (IX).



30 Condiciones ejemplares: i) $Pd_2(dba)_3$, Xantphos, DIPEA, $HS(CH_2)_2CO_2Me$, dioxano; ii) KO^tBu , THF, después R^2Br ; iii) $BnSH$, $Me(CH_2C(Me)_2)ONa$, DMF, 100 °C, 12 h; iv) Alquilación de tiol XIII: R^2Br , disolvente, base.

35 Para $R^2 = NR^5R^6$ puede usarse la ruta en el Esquema 8. Se oxida bencilo tioéter (XIV) para dar el cloruro de sulfonilo, que reacciona con las aminas HNR^5R^6 para dar las sulfonamidas (XVI). Después, estas pueden protegerse después sobre el nitrógeno de la lactama con un grupo protector adecuado, tal como, pero sin limitación, Boc.

Esquema 8

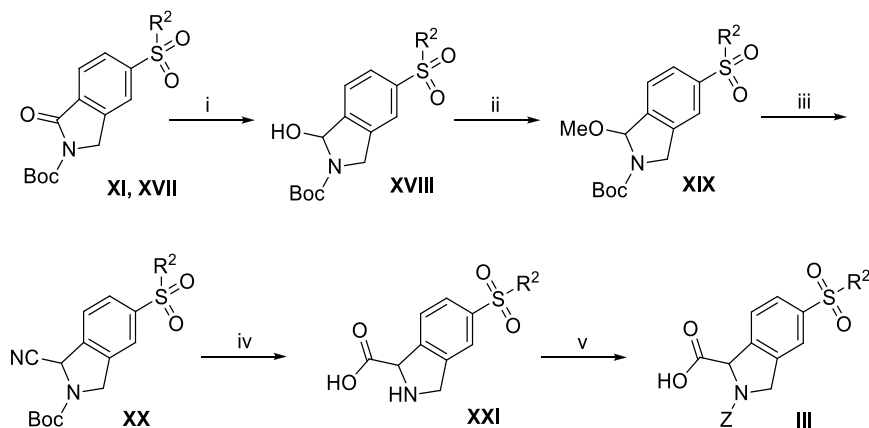


5 Condiciones ejemplares: i) BnSH, Me(CH₂C(Me)₂ONa, DMF, 100 °C, 2 h; ii) SOCl₂, AcOH, agua, DCM; iii) exceso de R⁵R⁶NH, DCM; iv) Boc₂O, DMAP, disolvente.

10 La elaboración adicional de estas lactamas de intermedio a los ácidos carboxílicos de isoindolina (III) se muestra en el Esquema 9. Se describe una química similar en Moran-Ramallal et al. Org. Lett. 2012, 14, 1696-1699. La reducción de las lactamas protegidas (XI) o (XVII) va seguida de la introducción del grupo ciano, que posteriormente se hidroliza para dar el ácido carboxílico. La isoindolina (XX) resultante se protege entonces en el nitrógeno con un grupo protector adecuado tal como, pero sin limitación, Fmoc o Boc. Como alternativa, el grupo R⁴CO puede introducirse en esta fase.

15

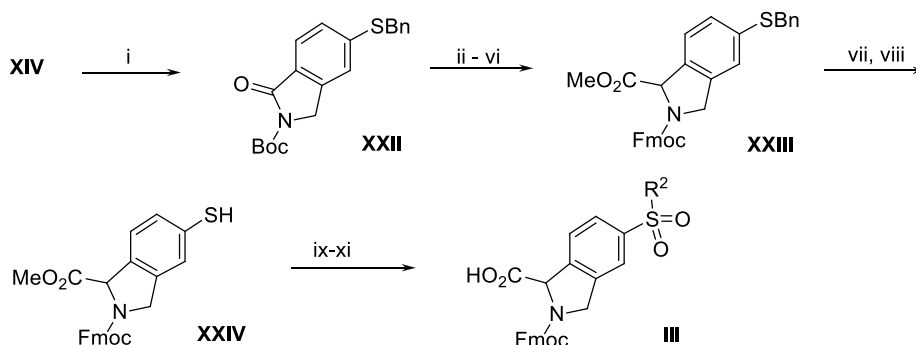
Esquema 9



20 Condiciones ejemplares: i) DIBAL-H, THF, -78 °C; o DIBAL-H, DCM, 0 °C; ii) PPTs, MeOH; iii) TMSCN, BF₃·OEt₂, DCM; iv) HCl 6 M, calor; o NaOH, calor; v) Boc₂O, base, disolvente; o Fmoc-Cl, base, disolvente; o R⁴COCl, base, disolvente; o (R⁴CO)₂O, base disolvente; R⁴OC(O)Cl, base, disolvente; o R¹³N=C=O, base, disolvente.

25 El Esquema 10 muestra una posibilidad adicional de acceder a los componentes básicos (III). Aquí, el resto R² se introduce después de la elaboración de la lactama en el ácido carboxílico por alquilación del tior con electrófilos R²X, donde X es un grupo saliente típico tal como tosilato o halógeno.

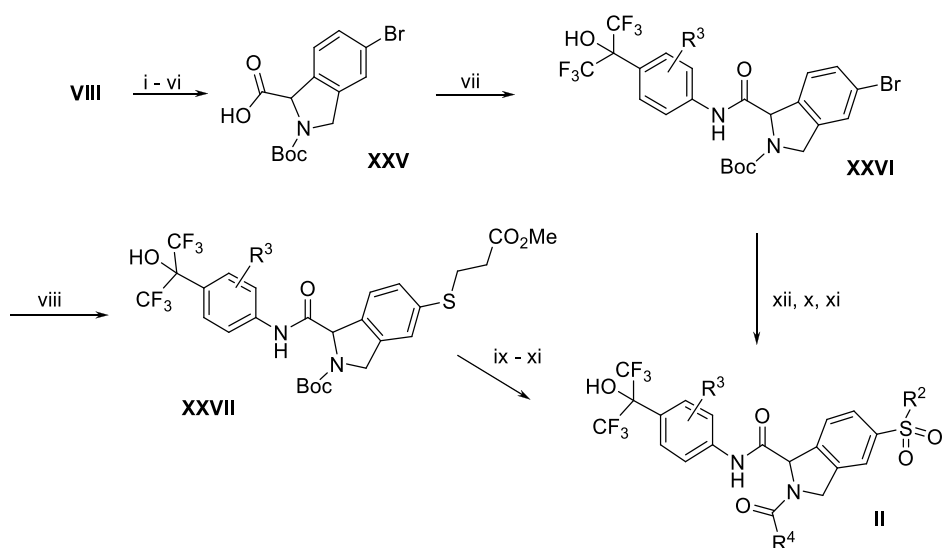
Esquema 10



- 5 Condiciones ejemplares: i) Boc_2O , base, disolvente; ii) $\text{Li}(\text{AlO}^t\text{Bu})_3\text{H}$, THF, 0 - 25 °C; iii) Ag_2O , MeI; iv) TMSCN , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, DCM; v) HCl , calor; MeOH vi) Fmoc-Cl , base, disolvente; vii) HCOOH , NCS , NaCl ; viii) Ph_3P , DCM; ix) K_2CO_3 , R^2X ; x) mCPBA ; xi) Hidrólisis de éster.

10 En el Esquema 11, la bromo lactama (VIII) se convierte en el intermedio (XXV), que se transforma en el intermedio avanzado (XXVI). Posteriormente, el bromo puede convertirse en un derivado de tiol protegido, como en (XXVII), o convertirse directamente en el precursor de la sulfona R^2 deseada y eventualmente en los compuestos de fórmula (II).

Esquema 11

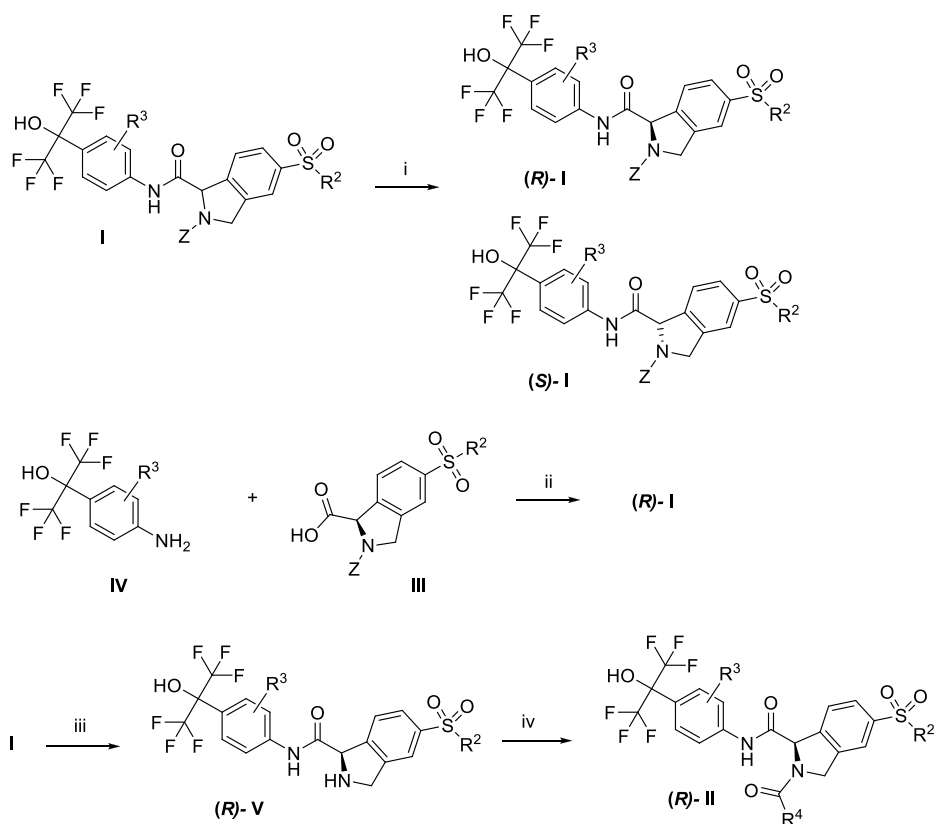


- 15 Condiciones ejemplares: i) Boc_2O , base, disolvente; ii) $\text{Li}(\text{AlO}^t\text{Bu})_3\text{H}$, THF; iii) PPTs, MeOH ; iv) TMSCN , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, DCM; v) HCl 6 M, calor; o NaOH , calor; vi) Boc_2O , base, disolvente; vii) T3P, compuesto IV, DCM; viii) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Xantphos, DIPEA, $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Me}$; ix) KO^tBu , R^2X , THF; x) mCPBA ; xi) véase el Esquema 2 y 3; xii) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Xantphos, DIPEA, R^2SH .

25 Los compuestos de fórmula (I) contienen un centro estereogénico en el resto isoindolina. Los compuestos de fórmula (I) se pueden separar en los estereoisómeros (*R*) y (*S*) usando métodos cromatográficos apropiados, como se muestra genéricamente en el Esquema 12 y se describe en los ejemplos proporcionados a continuación. Estos estereoisómeros también pueden obtenerse condensando el intermedio (IV) en condiciones de formación de enlace amida estándar con un intermedio quiral (III) como se describe en el Esquema 1. El intermedio quiral III se puede obtener a partir del aminoácido quiral desprotegido correspondiente usando protocolos de protección rutinarios conocidos por los expertos en la materia. Dichos aminoácidos quirales no protegidos están disponibles comercialmente (por ejemplo en NetChem), o pueden sintetizarse usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Cuando Z es un grupo protector de amina usado comúnmente, tal como los descritos para el Esquema 2, entonces la desprotección conduce a la amina quiral (V), que después puede reaccionar en las condiciones descritas para el Esquema 3 para dar los compuestos de fórmula (*R*)-II.

30

Esquema 12



- 5 Condiciones ejemplares: i) Separación por cromatografía de enantiómeros por RP-HPLC o SFC usando fases estacionarias quirales; ii) véase el Esquema 1; iii) véase el Esquema 2; iv) véase el Esquema 3.

Los procesos detallados para los compuestos de la memoria descriptiva se describen adicionalmente en los Ejemplos a continuación.

- 10 Los compuestos y sales que se describen en esta memoria descriptiva generalmente se pueden usar en métodos para tratar diversos trastornos en animales, particularmente mamíferos. Los mamíferos incluyen, por ejemplo, humanos.

- 15 Los compuestos de la memoria descriptiva, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como moduladores de ROR γ y/o ROR γ t, y se pueden usar en el tratamiento de una patología mediada por ROR γ y/o ROR γ t. Las patologías que pueden tratarse con un compuesto de la memoria descriptiva, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyen, pero sin limitación, trastornos inmunitarios tales como psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, inflamación enfermedad intestinal, artritis reumatoide, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica y diabetes tipo I insulino dependiente, y trastornos respiratorios tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma, y cáncer.

- 25 La presente memoria descriptiva proporciona además un compuesto de fórmula (I) a (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se indique específicamente lo contrario. Los términos "terapéutico/a" y "terapéuticamente" se deben interpretar en consecuencia.

- 30 La presente memoria descriptiva también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) a (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma o psoriasis.

- 35 La presente memoria descriptiva proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I) a (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar la psoriasis. En un aspecto adicional, el uso es en el tratamiento de espondilitis anquilosante o artritis psoriásica.

Cuando se administra un compuesto o sal descrito en esta memoria descriptiva para tratar un trastorno, una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad suficiente para reducir o aliviar completamente los síntomas u otros efectos perjudiciales del trastorno; curar el trastorno; revertir, detener por completo, o ralentizar el progreso del trastorno; o reducir el riesgo de que el trastorno empeore.

En algunas realizaciones en las que se usa una terapia de combinación, la cantidad del compuesto o sal descrita en esta memoria descriptiva y la cantidad de los otros agentes farmacéuticamente activos son, cuando se combinan, terapéuticamente eficaces para tratar un trastorno objetivo en el paciente animal. En este contexto, las cantidades combinadas son "cantidades terapéuticamente eficaces" si, al combinarse, son suficientes para reducir o aliviar completamente los síntomas u otros efectos perjudiciales del trastorno; curar el trastorno; revertir, detener por completo, o ralentizar el progreso del trastorno; o reducir el riesgo de que el trastorno empeore. Típicamente, dichas cantidades pueden determinarse por un experto en la técnica, por ejemplo, comenzando con el intervalo de dosificación descrito en esta memoria descriptiva para el compuesto o sal, y un intervalo o intervalos de dosificación aprobados o publicados de otro modo del otro compuesto o compuestos farmacéuticamente activos.

Para usar un compuesto de la memoria descriptiva, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento terapéutico de un mamífero, tal como un humano, tal como un ser humano, dicho ingrediente normalmente se formula de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica. Por lo tanto, en otro aspecto, la presente memoria descriptiva proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (principio activo), y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica está destinada típicamente para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

Por lo tanto, la presente memoria descriptiva proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la memoria descriptiva (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Por el término "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que sirve como vehículo o medio para el compuesto de la memoria descriptiva (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), es decir para preparar el principio activo en una forma adecuada para la administración. En general, los excipientes farmacéuticamente aceptables son farmacológicamente inactivos. Cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes en la composición y debe ser aceptable para la administración a un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

El excipiente o excipientes seleccionados para su inclusión en una composición particular dependerán de factores tales como el modo de administración y la forma de la composición proporcionada. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, sexta edición, Pharmaceutical Press, editado por Rowe, Ray C; Sheskey, Paul J; Quinn, Marian. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden funcionar como, por ejemplo, adyuvantes, diluyentes, vehículos, estabilizadores, saporíferos, colorantes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, emolientes, agentes espesantes y agentes de recubrimiento. Como apreciarán los expertos en la técnica, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir para más de una función y pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de qué cantidad del excipiente está presente en la composición y qué otros excipientes están presentes en la composición.

Una composición farmacéutica de la memoria descriptiva puede comprender uno o más principios activos adicionales, según sea apropiado, ejemplos de combinaciones de un compuesto de la memoria descriptiva (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más principios activos adicionales se describen en el presente documento.

Un proceso para la preparación de la composición farmacéutica puede comprender la etapa de mezclar un compuesto de la memoria descriptiva (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El proceso puede comprender además la etapa de mezclar uno o más principios activos adicionales con un compuesto de la memoria descriptiva (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los procesos se realizan usando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la técnica.

La composición farmacéutica de la memoria descriptiva se puede administrar de una manera estándar para la enfermedad que se desea tratar y/o prevenir. Por ejemplo, los modos de administración adecuados incluyen la administración oral, intravenosa, rectal, parenteral, tópica, ocular, nasal, bucal o pulmonar. Para estos fines, un compuesto de la memoria descriptiva (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede formularse por medios conocidos en la técnica en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones (de lípidos), polvos dispersables, supositorios, ungüentos, cremas, gotas, aerosoles, formulaciones de polvo seco, y soluciones o suspensiones acuosas u oleosas inyectables estériles.

5 La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de la memoria descriptiva (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) variará dependiendo de una gama de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico (o sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que se usa, la edad, peso corporal, dieta, salud general y sexo del paciente, tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, el uso de cualquier otro principio activo y la gravedad de la enfermedad en tratamiento.

10 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica de la memoria descriptiva comprenderá del 0,05 al 99 % p/p (porcentaje en peso), tal como del 0,05 al 80 % p/p, por ejemplo, del 0,10 a 70 % p/p, tal como del 0,10 al 50 % p/p, de un compuesto de la memoria descriptiva (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

15 La presente memoria descriptiva proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la memoria descriptiva (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, composición que se formula para administración oral.

20 Una composición farmacéutica de la memoria descriptiva que sea adecuada para administración oral puede proporcionarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en forma de un comprimido o cápsula. Tal forma de dosificación unitaria puede contener de 0,1 mg a 1 g, por ejemplo, de 5 mg a 250 mg, de un compuesto de la memoria descriptiva (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como principio activo.

25 Para la administración oral, un compuesto de la memoria descriptiva (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede mezclar con uno o más excipientes, tales como un vehículo y/o un aglutinante y/o un lubricante. Los vehículos adecuados incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, un almidón (por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina) y un derivado de celulosa. Los aglutinantes adecuados incluyen, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona. Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, una cera, parafina y similares. La mezcla puede comprimirse luego en comprimidos usando técnicas conocidas. Si se requieren comprimidos revestidos, los núcleos, preparados como se ha descrito anteriormente, pueden revestirse con un agente de revestimiento adecuado, por ejemplo, con una solución de azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco y/o dióxido de titanio. Alternativamente, el comprimido se puede recubrir con un polímero adecuado disuelto en un solvente orgánico fácilmente volátil.

35 Para la preparación de cápsulas de gelatina blanda, un compuesto de la memoria descriptiva (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede mezclarse con uno o más excipientes, tal como un diluyente. Los diluyentes adecuados incluyen, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina duras pueden contener gránulos del compuesto (o sal) usando los excipientes mencionados anteriormente para comprimidos. También las formulaciones líquidas o semisólidas de un compuesto de la memoria descriptiva (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se pueden cargar en cápsulas de gelatina dura.

40 Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden estar en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen un compuesto de la memoria descriptiva (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), siendo el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente, tales preparaciones líquidas pueden contener colorantes, saporíferos, sacarina y/o carboximetilcelulosa como un agente espesante u otros excipientes conocidos por los expertos en la técnica.

45 La presente memoria descriptiva proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la memoria descriptiva (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, composición que se formula para administración tópica. La administración tópica puede estar, por ejemplo, en forma de cremas, lociones, ungüentos o parches transdérmicos. Las cremas y ungüentos pueden comprender una base acuosa u oleosa a la que se aplican agentes espesantes o gelificantes adecuados. Las lociones pueden comprender una base acuosa u oleosa a la que se aplican uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión o agentes espesantes.

55 Se puede proporcionar una composición farmacéutica de un compuesto de la memoria descriptiva que es adecuada para la administración pulmonar para la administración por inhalación. La administración puede ser por inhalación oral. En otra realización, la administración puede ser mediante administración intranasal. Por lo tanto, la presente memoria descriptiva proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la memoria descriptiva (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, composición que se formula para administración inhalada (particularmente para administración inhalada oral).

60 Cuando se administra por inhalación oral, un compuesto de la memoria descriptiva (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede usarse eficazmente a una dosis diaria en el intervalo de μg , por ejemplo, hasta 500 μg , tal como de 0,1 a 50 μg , de 0,1 a 40 μg , de 0,1 a 30 μg , de 0,1 a 20 μg o de 0,1 a 10 μg , de un compuesto de la memoria descriptiva (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como principio activo.

65 Una composición farmacéutica de la memoria descriptiva se puede administrar por inhalación oral en cualquier forma

adecuada y usando cualquier dispositivo inhalador adecuado. Los dispositivos inhaladores adecuados son conocidos por los expertos en la técnica y pueden ser manuales o activados con la respiración. La composición farmacéutica se puede formular como un polvo seco, como una suspensión (en un líquido o un gas) o como una solución (en un líquido) para la administración por inhalación oral mediante un dispositivo inhalador adecuado.

5 Los dispositivos inhaladores adecuados para la administración pulmonar incluyen inhaladores de dosis controlada (IDC), inhaladores de polvo seco (IPS), nebulizadores e inhaladores de nebulización suave. Se pueden usar dispositivos de cámara múltiple para permitir la administración de un compuesto de la memoria descriptiva (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más principios activos adicionales (cuando estén presentes).

10 La memoria descriptiva se refiere además a una terapia de combinación en la que un compuesto de la memoria descriptiva, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo principio activo se administran simultáneamente, secuencialmente o en mezcla, para el tratamiento de una o más de las afecciones enumeradas anteriormente. Se puede utilizar una combinación de este tipo en combinación con uno o más principios activos adicionales.

15 En un aspecto, se proporciona una combinación (por ejemplo, para su uso como medicamento para el tratamiento de una de las enfermedades o afecciones enumeradas en el presente documento, tales como psoriasis, EPOC o asma, por ejemplo, EPOC o asma) que comprende un compuesto de la memoria descriptiva, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un principio activo seleccionado de:

- 25
- a) un agonista de beta-adrenoceptor;
 - b) un antagonista del receptor muscarínico;
 - c) un antagonista del receptor muscarínico conjunto y un agonista del adrenoceptor beta; y
 - d) un agonista del receptor de glucocorticoides (esteroideo o no esteroideo).

30 En otro aspecto, se proporciona una combinación (por ejemplo, para su uso como un medicamento para el tratamiento de una de las enfermedades o afecciones enumeradas en el presente documento, tales como psoriasis, EPOC o asma) que comprende un compuesto de la memoria descriptiva, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de fosfodiesterasa-4 (PDE4).

35 En un aspecto adicional de la presente memoria descriptiva, se proporciona una composición farmacéutica (por ejemplo, para su uso como un medicamento para el tratamiento de una de las enfermedades o afecciones enumeradas en el presente documento, tales como psoriasis, EPOC o asma) que comprende un compuesto de la memoria descriptiva, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un principio activo seleccionado de:

- 40
- a) un agonista de beta-adrenoceptor;
 - b) un antagonista del receptor muscarínico;
 - c) un antagonista del receptor muscarínico conjunto y un agonista del adrenoceptor beta; y
 - d) un agonista del receptor de glucocorticoides (esteroideo o no esteroideo).

45 En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica (por ejemplo, para su uso como un medicamento para el tratamiento de una de las enfermedades o afecciones enumeradas en el presente documento, tales como psoriasis, EPOC o asma) que comprende un compuesto de la memoria descriptiva, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de fosfodiesterasa-4 (PDE4).

Los compuestos descritos en esta memoria descriptiva se ilustran adicionalmente en los siguientes Ejemplos.

50 Los nombres químicos son preferiblemente nombres IUPAC que se generaron utilizando ACD Labs 2014 o ChemDraw Ultra versión 11,0.

Abreviaturas:

55	ACN	acetonitrilo
	Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
	CDI	1,1'-carbonildiimidazol
	DCM	diclorometano
	DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
	DBU	2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina
60	DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilamino piridina
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
65	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	EDC	Clorhidrato de <i>N</i> ¹ -((etilimino)metileno)- <i>N</i> ³ , <i>N</i> ³ -dimetilpropano-1,3- diamina

	ESI	ionización por electronebulización
	EtOH	etanol
	EtOAc	acetato de etilo
5	Fmoc-Cl	Cloroformiato de 9-fluorenilmetilo
	h	hora
	HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio
	HOBt	1 <i>H</i> -benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidrato
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	IPA	alcohol isopropílico
10	LC/MS	cromatografía líquida-espectroscopia de masas
	LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	mCPBA	ácido 3-cloroperoxibenzoico
	MeOH	metanol
	MsCl	cloruro de metanosulfonilo
15	MTBE	metil <i>tert</i> -butil éter
	NBS	N-bromosuccinimida
	NCS	N-clorosuccinimida
	NsCl	cloruro de 4-nitrobenzenesulfonilo
	(PinB) ₂	bis(pinacolato)diboro
20	PPTs	para-toluenosulfonato de piridinio
	TA	temperatura ambiente
	RP-HPLC	HPLC de fase inversa
	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
	TEA	triethylamina
25	T3P	2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisofinano
	TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TBDMSCl	Cloruro de <i>tert</i> -Butildimetilsililo
	TBDMSOTf	trifluorometanosulfonato de <i>tert</i> -butildimetilsililo
	TBTU	tetrafluoroborato de 2-(1 <i>H</i> -benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio
30	TFA	ácido trifluoroacético
	TFAA	anhídrido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TMSCN	cianuro de trimetilsililo
	TsCl	cloruro de <i>para</i> -toluenosulfonilo
35	TsOH	ácido <i>para</i> -toluenosulfónico

Métodos generales

40 Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance, Avance II o Avance III a una frecuencia de protón de 300, 400, 500 o 600 MHz. Los picos centrales de cloroformo- δ (H 7,26 ppm), CD₃OD (H 3,30 ppm) o DMSO-*d*₆ (H 2,49 ppm) se usaron como referencias internas.

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Perkin Elmer 341.

45 Los experimentos por LC/MS se realizaron usando un sistema Waters Acquity combinado con un sistema de masas Waters Xevo Q-ToF o un sistema UPLC Shimadzu 2010EV en modo ESI. (ii) La LC se realizó en dos montajes: 1) columna BEH C18 (1,7 μ m 2,1 x 50 mm) junto con un gradiente (2-95 % de B en 5 minutos) de tampón acuoso de carbonato de amonio 46 mM/amoniaco a pH 10 (A) y MeCN (B) a un caudal de 1,0 ml/min o junto con un gradiente (5-95 % de B en 2 minutos) de agua y TFA (0,05 %) (A) y CH₃CN y TFA (0,05 %) a un caudal de 1,0 ml/min (B).

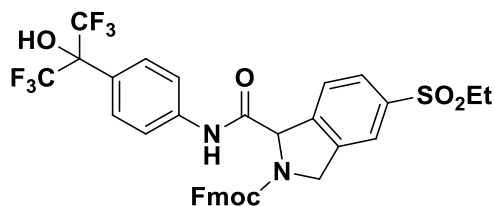
50 La pureza óptica, indicada como exceso enantiomérico (% de e.e.), se determinó por HPLC usando un cromatógrafo de la serie Agilent 1100, o en un Novasep Supersep 2.

55 La HPLC preparativa se realizó con un sistema Waters FractionLynx con detección MS integrada y equipado con columnas Prep C18 OBD de 5 μ m de 19 x 150 mm de X-Bridge o Sunfire. Como alternativa, se usó Gilson GX-281 con detección UV integrada, equipado con Kromasil C8 10 μ m, 20 x 250 de D.I. o 50 x 250 mm de D.I. Se aplicaron como gradientes de eluyente (ácidos) de agua/MeCN/ácido acético (95/5/0,1) o agua/TFA al 0,05 % (A) y MeCN/TFA al 0,05 % (B) o MeCN (básico) o MeOH (A) y amoniaco al 0,03 % en agua o NH₄HCO₃ al 0,03 % (B).

60 La SCF preparativa se realizó con un sistema SCF Waters Prep100 con detección MS integrada, equipado con Waters Viridis 2-EP o Phenomenex Luna Hilic, 30 x 250 mm, 5 μ m. Como gradientes de eluyente de CO₂ (100 g/min, 120 bar, 40 °C) se aplicaron (A) y MeOH/NH₃ (20 mM) o MeOH (ácido fórmico al 5 %) o MeOH (B).

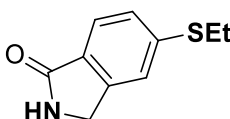
65 A menos que se indique otra cosa, los materiales de partida estaban disponibles comercialmente o se describieron previamente en la bibliografía. Todos los disolventes y reactivos comerciales eran de calidad para uso en laboratorio y se utilizaron tal como se recibieron a menos que se indique lo contrario.

Intermedio 1: 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-(etilsulfonil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilo



5

Etapa 1: 5-(Etiltio)isoindolin-1-ona



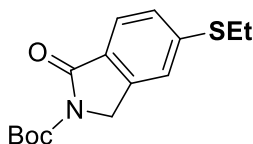
10

Se mezclaron entre sí 5-bromoisindolin-1-ona (10 g, 47,16 mmol) y etanotiolato sódico (9,92 g, 117,90 mmol) en DMF (100 ml) y la reacción se calentó a 100 °C durante 20 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (100 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (4 x 50 ml). El análisis por LCMS indicó el producto en los lavados acuosos y en consecuencia se combinaron y se extrajeron con EtOAc (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron usando un cartucho separador de fases y se concentraron al vacío. El sólido obtenido se secó a alto vacío durante una noche. Se obtuvo 5-(etiltio)isoindolin-1-ona (8,68 g, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

20 LC/MS: $m/z=194$ $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,27 (t, 3H), 3,06 (c, 2H), 4,33 (s, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,47 – 7,48 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 8,45 (s, 1H).

Etapa 2: 5-(Etiltio)-1-oxoisindolin-2-carboxilato de terc-butilo



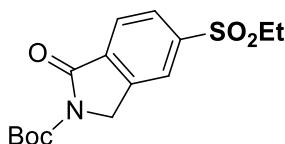
25

Se suspendió 5-(etiltio)isoindolin-1-ona (8,68 g, 44,91 mmol) en acetonitrilo (400 ml) y se añadió en una porción DMAP (7,68 g, 62,88 mmol). Después de 10 min, se añadió Boc-anhídrido (13,72g, 62,88 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl acuoso 0,1 M (4 x 100 ml). El extracto orgánico se secó usando un cartucho separador de fases y se concentró al vacío para proporcionar 5-(etiltio)-1-oxoisindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (12,50 g, 95 %) en forma de un sólido de color naranja. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

35 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,29 (t, 3H), 1,51 (s, 9H), 3,09 (c, 2H), 4,74 (s, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,52 – 7,53 (m, 1H), 7,65 (d, 1H) 1H).

Etapa 3: 5-(Etilsulfonil)-1-oxoisindolin-2-carboxilato de terc-butilo



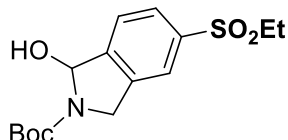
40

Se disolvió 5-(etiltio)-1-oxoisindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (13,18 g, 44,91 mmol) en DCM (500 ml) y a esto se le añadió en porciones *mCPBA* (≥ 77 %) (24,16 g, 107,78 mmol) (se observó un aumento de la temperatura a aprox. 35 °C). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se lavó dos veces con NaOH ac. 1 M y la fase de DCM se secó usando un cartucho separador de fases y se concentró al vacío. Se obtuvo 5-(etilsulfonil)-1-oxoisindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (14,00 g, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo. El material se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

45

LC/MS: $m/z=324$ [M-H]⁻. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12 (t, 3H), 1,53 (s, 9H), 3,38 (c, 2H), 4,89 (s, 2H), 7,99 – 8,04 (m, 2H), 8,21 (s, 1H).

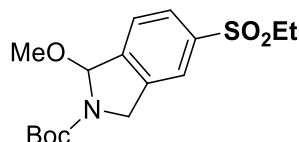
5 **Etapa 4: 5-(etilsulfonyl)-1-hidroxiisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo**



10 Se disolvió 5-(etilsulfonyl)-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (12 g, 36,88 mmol) en DCM (300 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución 1 M de DIBAL-H (63 ml, 63,00 mmol) en THF y la reacción se agitó a esta temperatura durante 15 min. Se añadió sal de Rochelle acuosa saturada (300 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió DCM (300 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron usando un cartucho separador de fases y se concentraron al vacío. El material se usó en bruto en la siguiente etapa.

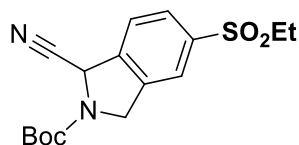
15 LC/MS: $m/z=326$ [M-H]⁻.

Etapa 5: 5-(etilsulfonyl)-1-metoxiisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo



20 Se disolvió 5-(etilsulfonyl)-1-hidroxiisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (12,07 g, 36,88 mmol) en MeOH (210 ml) y a esto se le añadió PPTs (0,927 g, 3,69 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 min, el análisis por LCMS indicó que no quedaba material de partida y se había formado un único producto, sin embargo, el ión másico deseado no se observó. La reacción se interrumpió por la adición de trietilamina (81 ml, 581,14 mmol) y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color púrpura oscuro. Éste se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

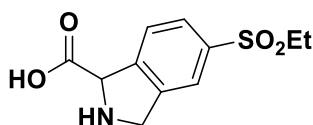
Etapa 6: 1-ciano-5-(etilsulfonyl)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo



30 Se disolvió 5-(etilsulfonyl)-1-metoxiisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (12,59 g, 36,88 mmol) en DCM (300 ml) y la solución se enfrió a -78 °C. Se añadió TMS-CN (7,42 ml, 55,32 mmol) y después BF₃·OEt₂ (7,01 ml, 55,32 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadieron una solución ac. sat. de NaHCO₃ (300 ml) y DCM (300 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Las dos capas se separaron y el producto acuoso se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron usando un cartucho separador de fases y se concentraron al vacío. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 40 % en heptano. Se obtuvo 1-ciano-5-(etilsulfonyl)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (7,58 g, 61,1 %) en forma de un sólido de color rosa.

40 LC/MS: $m/z=335$ [M-H]⁻. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 1:1) δ 1,11 (t, 3H), 1,49, 1,51 (s, 9H), 3,29 – 3,36 (m, 2H), 4,75, 4,77 (s, 2H), 6,18, 6,20 (s, 1H), 7,83, 7,85 (s, 1H), 7,93, 7,95 (s, 1H), 7,96, 7,99 (s, 1H).

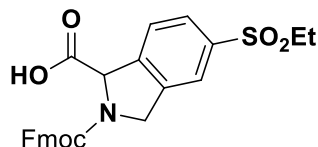
Etapa 7: Ácido 5-(etilsulfonyl)isoindolin-1-carboxílico, sal clorhidrato



45 Se añadió HCl ac. 6 M (50 ml, 300,00 mmol) a 1-ciano-5-(etilsulfonyl)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (5 g, 14,86 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad al vacío. El sólido de color oscuro obtenido se usó en bruto en la siguiente etapa.

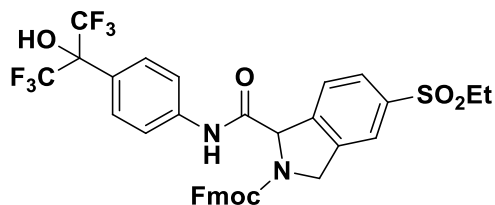
LC/MS: $m/z=254$ [M-H].

5 *Etapa 8: Ácido 2-((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-5-(etilsulfonil)isoindolin-1-carboxílico*



10 A ácido 5-(etilsulfonil)isoindolin-1-carboxílico, HCl (4,35 g, 14,9 mmol) en dioxano (80 ml)/agua (80 ml) se le añadieron carbonato potásico (10,30 g, 74,50 mmol) y cloroforniato de 9-fluorenilmetilo (3,47 g, 13,41 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El dioxano se eliminó al vacío y el producto acuoso se acidificó con HCl ac. 1 M y se extrajo con EtOAc hasta que no quedó producto en el producto acuoso (según se determinó por LCMS). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando un cartucho separador de fases y se concentraron al vacío. Este material se usó en bruto en la siguiente etapa.

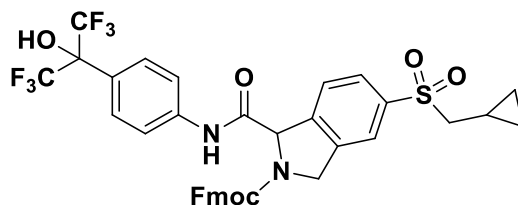
15 *Etapa 9: 5-(Etilsulfonil)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)isoindolin-2-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo*



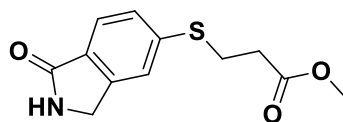
20 Se añadió T3P (solución al 50 % en EtOAc) (22,17 ml, 37,25 mmol) a una mezcla de ácido 2-((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-5-(etilsulfonil)isoindolin-1-carboxílico (7,12 g, 14,9 mmol), 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (2,317 g, 8,94 mmol) y trietilamina (4,15 ml, 29,80 mmol) en DCM (200 ml). Esto se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. Las capas se separaron en un cartucho separador de fases y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 20 % - 50 % en heptano. Todas las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con metanol y se obtuvo un sólido. Éste se recogió por filtración y se lavó con metanol. Las aguas madre se concentraron al vacío y el proceso de trituración se repitió. Se obtuvo un segundo lote de producto que era menos puro, sin embargo, los dos lotes se combinaron (5,40 g, 50,4 %) y se usaron en la siguiente etapa.

30 LC/MS: $m/z=719$ [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 1:1) δ 1,09 – 1,14 (m, 3H), 3,28 – 3,33 (m, 2H), 4,14 – 4,39 (m, 3H), 4,87 – 5,05 (m, 2H), 5,72, 5,81 (s, 1H), 6,93 – 6,99 (m, 1H), 7,23 – 7,47 (m, 3H), 7,56 – 7,95 (m, 10H), 8,01 – 8,05 (m, 1H), 8,64, 8,66 (s, 1H), 10,82, 10,87 (s, 1H).

35 **Intermedio 2:** 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilo



40 *Etapa 1: 3-((1-Oxoisoindolin-5-il)tio)propanoato de metilo*

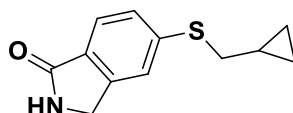


45 Una solución de 5-bromoisindolin-1-ona (10 g, 47,16 mmol) en dioxano (450 ml) se desgasificó antes de añadir Xantphos (2,73 g, 4,72 mmol), DIPEA (9,88 ml, 56,59 mmol), Pd₂(dba)₃ (2,159 g, 2,36 mmol) y 3-mercaptopropanoato

de metilo (32,6 ml, 330,12 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La reacción se concentró al vacío. Aproximadamente la mitad del material se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con metanol al 0-5 % en EtOAc para proporcionar 4,69 g de producto. Solamente la mitad del material se purificó de esta manera debido al material en bruto se solidificó durante la carga en la columna. El material solidificado se trituró con metanol y se recogieron 4,48 g de producto por filtración en forma de un sólido incoloro. Las aguas madre se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida eluyendo con metanol al 0-5 % en EtOAc para proporcionar 1,1 g de producto. Éste se combinó con el material de la primera columna para dar 10,27 g (86 %) del compuesto del título.

LC/MS: $m/z=252$ $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 2,69 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,48 (s, 1H).

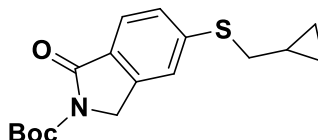
Etapa 2: 5-((Ciclopropilmetil)tio)isoindolin-1-ona



A una suspensión de 3-((1-oxoisoindolin-5-il)tio)propanoato de metilo (5,79 g, 23,04 mmol) en THF (250 ml) se le añadió *tert*-butóxido potásico (46,1 ml, 46,08 mmol, solución 1 N en THF). La reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente, seguido de la adición de (bromometil)ciclopropano (6,22 g, 46,08 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua y el producto se extrajo en EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron usando un cartucho separador de fases y se concentraron al vacío. El sólido obtenido se suspendió en EtOAc, se recogió por filtración y después se lavó con éter dietílico para proporcionar 5-((ciclopropilmetil)tio)isoindolin-1-ona (2,35 g, 46 %).

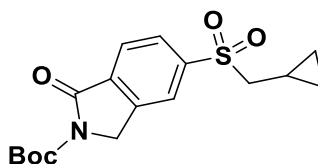
LC/MS: $m/z=220$ $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0,17 – 0,33 (m, 2H), 0,44 – 0,62 (m, 2H), 0,94 – 1,11 (m, 1H), 3,01 (d, 2H), 4,33 (s, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,45 (s, 1H).

Etapa 3: 5-((ciclopropilmetil)tio)-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo



Se suspendió 5-((ciclopropilmetil)tio)isoindolin-1-ona (4,13 g, 18,83 mmol) en acetonitrilo (150 ml) y se añadió en una porción DMAP (3,22 g, 26,37 mmol). Después, se añadió Boc-anhídrido (5,75 g, 26,37 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El acetonitrilo se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl acuoso 0,5 M (3 x 200 ml). El extracto orgánico se secó usando un cartucho separador de fases y se concentró al vacío. Se obtuvo 5-((ciclopropilmetil)tio)-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un aceite de color pardo que solidificó en reposo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

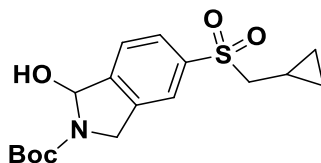
Etapa 4: 5-((ciclopropilmetil)sulfonyl)-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo



Se disolvió 5-((ciclopropilmetil)tio)-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (6,01 g, 18,83 mmol) en DCM (200 ml) y a esto se le añadió mCPBA (≥ 77 %) (10,13 g, 45,19 mmol) (se observó una exotermia de aprox. 36 °C). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se lavó dos veces con NaOH ac. 1 M. El DCM se secó usando un cartucho separador de fases y se concentró al vacío para proporcionar 5-((ciclopropilmetil)sulfonyl)-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (5,98 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanquecino. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC/MS: $m/z=350$ $[M-H]^-$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0,01 – 0,2 (m, 2H), 0,33 – 0,5 (m, 2H), 0,78 – 0,93 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 3,35 (d, 2H), 4,89 (s, 2H), 7,97 – 8,05 (m, 2H), 8,21 (s, 1H).

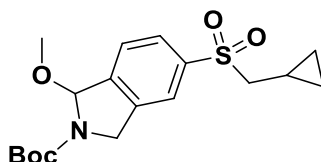
Etapa 5: 5-((ciclopropilmetil)sulfonyl)-1-hidroxiisoindolin-2-carboxilato de terc-butilo



- 5 Se disolvió 5-((ciclopropilmetil)sulfonyl)-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (5,48 g, 15,59 mmol) en DCM (150 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución 1 N de DIBAL-H (26,5 ml, 26,51 mmol) en THF y la reacción se agitó a esta temperatura durante 15 min. Se añadieron 100 ml de sal de Rochelle ac. saturada y la mezcla resultante se agitó durante 20 min mientras se calentaba a temperatura ambiente. Se añadió DCM (150 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron usando un cartucho separador de fases y se concentraron al vacío. El producto se obtuvo en forma de una goma/espuma de color rosa. El material se usó tal cual en la siguiente etapa.

LC/MS: m/z=352 [M-H].

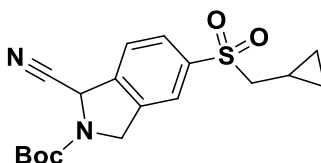
15 *Etapa 6: 5-((ciclopropilmetil)sulfonyl)-1-metoxiisoindolin-2-carboxilato de terc-butilo*



- 20 Se disolvió 5-((ciclopropilmetil)sulfonyl)-1-hidroxiisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (5,51 g, 15,59 mmol) en MeOH (110 ml) y a éste se le añadió PPTs (0,392 g, 1,56 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 min, el análisis por LCMS indicó que no quedaba material de partida y se había formado un único producto, sin embargo, el ión másico deseado no se observó. La reacción se interrumpió mediante la adición de trietilamina (34,8 ml, 249,44 mmol) y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color púrpura oscuro. Éste se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

25

Etapa 7: 1-ciano-5-((ciclopropilmetil)sulfonyl)isoindolin-2-carboxilato de terc-butilo



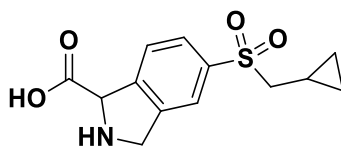
- 30 Se disolvió 5-((ciclopropilmetil)sulfonyl)-1-metoxiisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (5,73 g, 15,59 mmol) en DCM (110 ml). Esto se enfrió a -78 °C antes de añadir TMS-CN (3,14 ml, 23,39 mmol) y BF₃·OEt₂ (2,96 ml, 23,39 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadió NaHCO₃ ac. sat. y DCM y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Las dos capas se separaron y el producto acuoso se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron usando un cartucho separador de fases y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con EtOAc al 25-50 % en heptano. Se obtuvo 1-ciano-5-((ciclopropilmetil)sulfonyl)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (3,22 g, 57 %) en forma de una espuma de color rosa pálido.

35

LC/MS: m/z=361 [M-H]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 0,06 – 0,16 (m, 2H), 0,33 – 0,53 (m, 2H), 0,7 – 0,95 (m, 1H), 1,49, 1,51 (s, 9H), 3,27 – 3,31 (m, 2H), 4,75, 4,77 (s, 2H), 6,18, 6,20 (s, 1H), 7,82, 7,84 (s, 1H), 7,94, 7,96 (s, 1H), 7,97, 7,99 (s, 1H).

40

Etapa 8: Ácido 5-((ciclopropilmetil)sulfonyl)isoindolin-1-carboxílico, sal clorhidrato



45

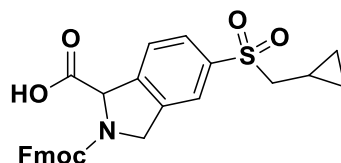
Se añadió HCl ac. 6 M (35 ml, 210,00 mmol) a 1-ciano-5-((ciclopropilmetil)sulfonyl)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo

(3,48 g, 9,60 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad al vacío. El sólido de color oscuro obtenido se usó en bruto en la siguiente etapa.

LC/MS: m/z=280 [M-H]⁻.

5

Etapas 9: Ácido 5-[(ciclopropilmetil)sulfonyl]-2-[(9H-fluoren-9-iloxi)carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxílico



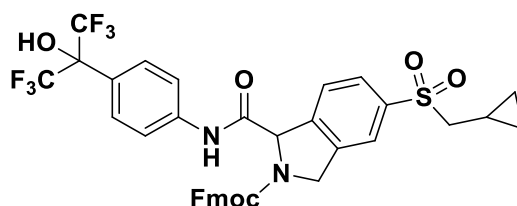
10 A ácido 5-[(ciclopropilmetil)sulfonyl]isoindolin-1-carboxílico, HCl (3,05 g, 9,6 mmol) en dioxano (70 ml)/agua (70 ml) se le añadieron carbonato potásico (6,63 g, 48,00 mmol) y cloroforniato de 9-fluorenilmetilo (2,235 g, 8,64 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El dioxano se eliminó al vacío. Después, el producto acuoso se acidificó con HCl ac. 1 M y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron usando un cartucho separador de fases y se concentraron al vacío. El material se usó tal cual en la siguiente etapa.

15

LC/MS: m/z=504 [M+H]⁺.

Etapas 10: 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonyl]-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilo

20



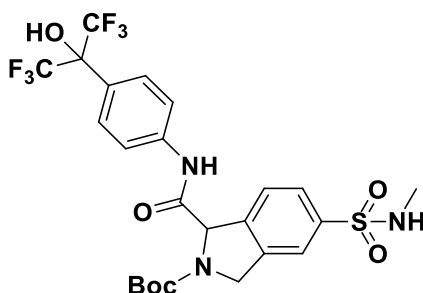
25 Se añadió T3P (solución al 50 % en EtOAc, 10,29 ml, 17,28 mmol) a una mezcla de ácido 5-[(ciclopropilmetil)sulfonyl]-2-[(9H-fluoren-9-iloxi)carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxílico (4,35 g, 8,64 mmol), 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (1,791 g, 6,91 mmol) y trietilamina (2,408 ml, 17,28 mmol) en DCM (100 ml). Esta reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se lavó con agua y las capas se separaron usando un cartucho separador de fases. El DCM se eliminó al vacío para proporcionar un alquitrán de color negro. Éste se trituró con metanol y el sólido (1,8 g) obtenido se recogió por filtración y se lavó con metanol. Las aguas madre se concentraron al vacío y se purificaron sobre sílice eluyendo con EtOAc al 25-50 % en heptano. Se obtuvieron 1,4 g más de material. Los dos lotes se combinaron y se usaron directamente en la siguiente etapa.

30

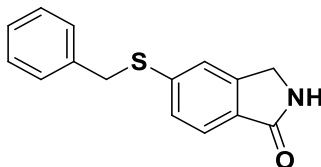
LC/MS: m/z=754 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 1:1) δ 0,05 – 0,2 (m, 2H), 0,4 – 0,52 (m, 2H), 0,84 (m, 1H), 3,22 – 3,3 (m, 2H), 4,13 – 4,4 (m, 3H), 4,83 – 5,04 (m, 2H), 5,72, 5,81 (s, 1H), 6,92 – 7 (m, 1H), 7,22 – 7,48 (m, 3H), 7,56 – 7,83 (m, 8H), 7,87 – 7,95 (m, 2H), 8 – 8,05 (m, 1H), 8,66 (s a, 1H), 10,82, 10,86 (s, 1H).

35

Intermedio 3: 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-(metilsulfamoil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo

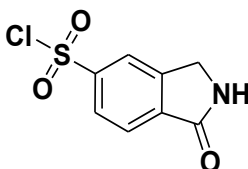


40

Etapa 1: 5-(Benciltio)isoindolin-1-ona

5 Se añadió bencil mercaptán (11,71 g, 94,32 mmol) a 5-bromoisoinodolin-1-ona (10 g, 47,16 mmol) y 2-metil-2-butóxido sódico (5,19 g, 47,16 mmol) en DMF (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar 5-(benciltio)isoindolin-1-ona (7,00 g, 58,1 %) en forma de un sólido de color amarillo.

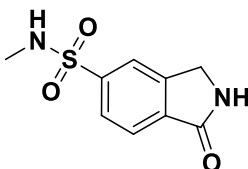
10 LC/MS: m/z=256 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,33 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 7,23 – 7,61 (m, 8H), 8,48 (s, 1H).

Etapa 2: Cloruro de 1-oxoisoinodolin-5-sulfonilo

15 Se añadió SOCl₂ (6,86 ml, 93,99 mmol) a 5-(benciltio)isoindolin-1-ona (6 g, 23,50 mmol), AcOH (6,73 ml, 117,49 mmol) y agua (1,69 ml, 93,99 mmol) en DCM (80 ml) enfriado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (100 ml), se extrajo con DCM (3 x 125 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar cloruro de cloruro de 1-oxoisoinodolin-5-sulfonilo (5,00 g, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo.

El producto use usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 LC/MS: m/z=232 [M+H]⁺.

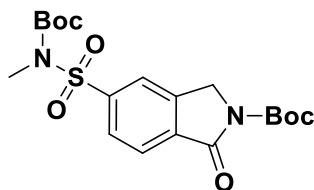
Etapa 3: N-Metil-1-oxoisoinodolin-5-sulfonamida

30 Se añadió metanamina (4,02g, 129,50 mmol) a cloruro de 1-oxoisoinodolin-5-sulfonilo (10 g, 43,17 mmol) en DCM (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml), se extrajo con DCM (3 x 250 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar N-metil-1-oxoisoinodolin-5-sulfonamida (8,0g, 82 %) en forma de un sólido de color naranja. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin una purificación adicional.

35 LC/MS: m/z=227 [M+H]⁺.

Etapa 4: 5-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilsulfamoil)-1-oxoisoinodolin-2-carboxilato de terc-butilo

40

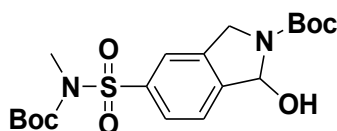


Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (10,80 g, 49,50 mmol) a N-metil-1-oxoisoinodolin-5-sulfonamida (8 g, 35,36 mmol) y DMAP (6,05 g, 49,50 mmol) en MeCN (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 5-(*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-metilsulfamoil)-1-oxoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (7,00 g, 46,4 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

LC/MS: m/z=490 [M+Na+MeCN]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (s, 9H), 1,65 (s, 9H), 3,42 (s, 3H), 4,87 (s, 2H), 8,01 – 8,09 (m, 3H).

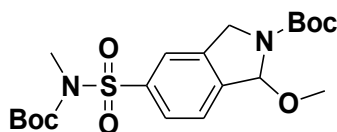
Etapas 5: 5-(N-(tert-butoxicarbonil)-N-metilsulfamoil)-1-hidroxiisindolin-2-carboxilato de tert-butilo



Se añadió trietilborohidruro de litio (3,97 g, 37,52 mmol) a 5-(*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-metilsulfamoil)-1-oxoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (8 g, 18,76 mmol) en DCM (200 ml) enfriado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se usó otra parte de trietilborohidruro de litio (1,987 g, 18,76 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante más de 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con sal de Rochelle saturada (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 5-(*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-metilsulfamoil)-1-hidroxiisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (8,0 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

LC/MS: m/z=411 [M-OH]⁺.

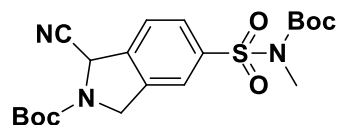
Etapas 6: 5-(N-(tert-butoxicarbonil)-N-metilsulfamoil)-1-metoxiisindolin-2-carboxilato de tert-butilo



Se añadió PPTs (0,47 g, 1,87 mmol) a 5-(*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-metilsulfamoil)-1-hidroxiisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (8 g, 18,67 mmol) en MeOH (150 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de Et₃N (41,6 ml, 298,72 mmol) y se concentró al vacío para proporcionar 5-(*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-metilsulfamoil)-1-metoxiisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (8,00 g) en forma de un aceite de color púrpura.

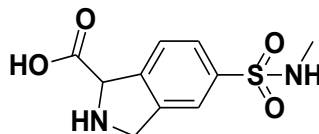
LC/MS: m/z=411 [M-MeO]⁺.

Etapas 7: 5-(N-(tert-butoxicarbonil)-N-metilsulfamoil)-1-cianoisindolin-2-carboxilato de tert-butilo



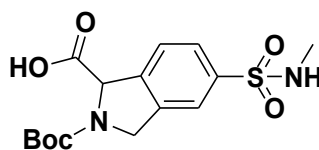
5-(*N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-*N*-metilsulfamoil)-1-metoxiisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,20 g, 2,71 mmol) en DCM (20 ml) enfriado a -78 °C durante un periodo de 5 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron trimetilsilanocarbonitrilo (0,40 g, 4,07 mmol) y BF₃·Et₂O (0,51 ml, 4,07 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (150 ml), se extrajo con DCM (3 x 150 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 20 al 40 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-(*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-metilsulfamoil)-1-cianoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (0,80 g, 67,4 %) en forma de un sólido de color amarillo.

LC/MS: m/z=455 [M+H+NH₃]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros, 1,6*:1) δ 1,41 (s, 9H), 1,57, 1,61* (s, 9H), 3,39 (3H, s), 4,79, 4,83* (s, 2H), 5,80*, 5,85 (s, 1H), 7,61 – 7,66*, 7,66 – 7,70 (m, 1H), 7,89 – 8,01 (m, 2H).

Etapa 8: Ácido 5-(*N*-Metilsulfamoil)isoindolin-1-carboxílico

5 Se añadió 5-(*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-metilsulfamoil)-1-cianoisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (7 g, 16,00 mmol) a HCl (6 M) (140 ml, 840,00 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar ácido 5-(*N*-metilsulfamoil)isoindolin-1-carboxílico (4,0 g) en forma de un sólido de color negro.

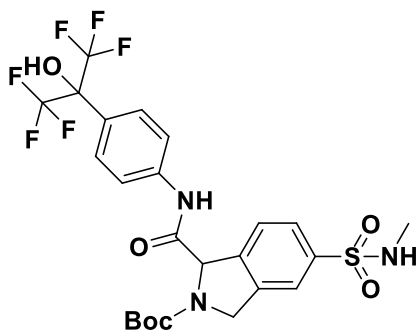
10 LC/MS: $m/z=257$ $[M+H]^+$.

Etapa 9: Ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(*N*-metilsulfamoil)isoindolin-1-carboxílico

15 Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (5,13 g, 23,50 mmol) a 5-(*N*-metilsulfamoil)isoindolin-1-carboxamida (4 g, 15,67 mmol) y Et₃N (3,28 ml, 23,50 mmol) en DCM (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 0,1 M (100 ml), se extrajo con DCM (2 x 100 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color oscuro.

20 El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 5 al 10 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(*N*-metilsulfamoil)isoindolin-1-carboxílico (3,0 g, 53,7 %) en forma de un sólido de color negro.

25 LC/MS: $m/z=301$ $[M+H-tBu]^+$. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 1,5*:1) δ 1,41*, 1,46 (s, 9H), 2,42 (d, 3H), 4,67 – 4,78 (m, 2H), 5,42 (s, 1H), 7,48 – 7,60 (m, 2H), 7,73 – 7,82 (m, 2H), 13,20 (s a, 1H).

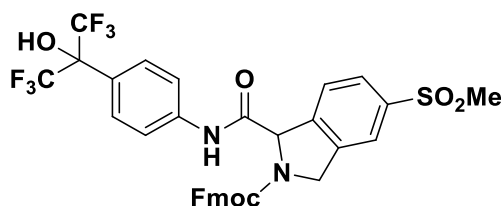
Etapa 10: 1-[(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil]-5-(metilsulfamoil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo

30 Se añadió 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (2,84 g, 10,94 mmol) a una mezcla de ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(*N*-metilsulfamoil)isoindolin-1-carboxílico (3 g, 8,42 mmol), HATU (4,16 g, 10,94 mmol) y DIPEA (2,94 ml, 16,84 mmol) en DCM (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente

35 durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (75 ml), se extrajo con DCM (3 x 75 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color naranja. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 30 al 50 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-[(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil]-5-(*N*-metilsulfamoil)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (3,00 g, 59,6 %) en forma

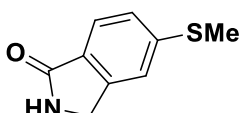
40 de un sólido de color amarillo. LC/MS: $m/z=598$ $[M+H]^+$. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 1,8*:1) δ 1,36*, 1,48 (s, 9H), 2,43 (d, 3H), 4,63 – 4,87 (m, 2H), 5,60 – 5,77 (m, 1H), 7,49 – 7,85 (m, 8H), 8,66*, 8,67 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

Intermedio 4: 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-(metilsulfonyl)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilo



5

Etapa 1: 5-(Metiltio)isoindolin-1-ona

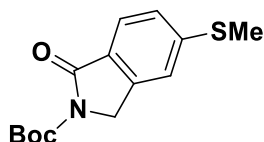


- 10 Se mezclaron juntos 5-bromoisoindolin-1-ona (15 g, 70,74 mmol) y metil mercapturo sódico (12,40 g, 176,85 mmol) en DMF (150 ml) y se calentaron a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (160 ml). El producto se extrajo con EtOAc (400 ml). Después, las capas se separaron y el producto acuoso se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron usando un cartucho separador de fases y se concentraron al vacío.
- 15 Se obtuvo 5-(metiltio)isoindolin-1-ona (12,00 g, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC/MS: m/z=180 [M-H]⁻. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,54 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,43 (s, 1H).

20

Etapa 2: 5-(metiltio)-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de terc-butilo

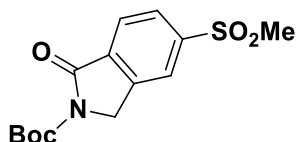


- 25 Se suspendió 5-(metiltio)isoindolin-1-ona (12,68 g, 70,74 mmol) en acetonitrilo (500 ml) y se añadió en una porción DMAP (12,10 g, 99,04 mmol). Después, se añadió Boc-anhídrido (21,61 g, 99,04 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. El acetonitrilo se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl ac. 0,5 M (3 x 200ml). El extracto orgánico se secó usando un cartucho separador de fases y se concentró al vacío.
- 30 Se obtuvo 5-(metiltio)-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de terc-butilo (15,60 g, 79 %) en forma de un aceite de color pardo que solidificó en reposo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,51 (s, 9H), 2,55 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,64 (d, 1H).

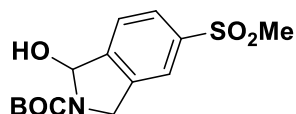
35

Etapa 3: 5-(metilsulfonyl)-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de terc-butilo



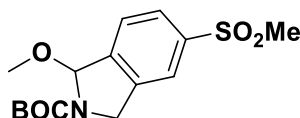
- 40 Se disolvió 5-(metiltio)-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de terc-butilo (15,58 g, 55,77 mmol) en DCM (500 ml) y a esto se le añadió en porciones mCPBA (≥77 %) (30,0 g, 133,85 mmol) (se observó una exotermia a aprox. 38 °C). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción se lavó dos veces con NaOH ac. 1 M. La capa orgánica se secó usando un cartucho separador de fases y se concentró al vacío para proporcionar 5-(metilsulfonyl)-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de terc-butilo (15,56 g, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 45 LC/MS: m/z=310 [M-H]⁻. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,53 (s, 9H), 3,31 (s, 3H), 4,88 (s, 2H), 8,00 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,25 (s, 1H).

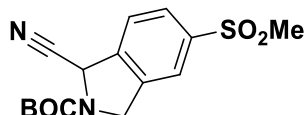
Etapa 4: 1-hidroxi-5-(metilsulfonil)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo

5 Se disolvió 5-(metilsulfonil)-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (15,56 g, 49,98 mmol) en DCM (375 ml), se enfrió en un baño de hielo y se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gradualmente una solución 1 N de DIBAL-H (85 ml, 84,96 mmol) en THF durante 10 min. La reacción se agitó a esta temperatura durante 15 min. Se añadió sal de Rochelle ac. sat. (100 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 20 min mientras se calentaba a temperatura ambiente. Se añadió DCM (200 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron usando un cartucho separador de fases y se concentraron al vacío. El producto se obtuvo en forma de una goma/espuma de color rosa-pardo que se usó en bruto en la siguiente etapa.

LC/MS: m/z=312 [M-H].

15 Etapa 5: 1-metoxi-5-(metilsulfonil)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo

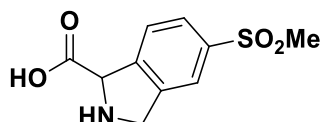
20 Se disolvió 1-hidroxi-5-(metilsulfonil)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (15,66 g, 49,98 mmol) en MeOH (300 ml) y a esto se le añadió PPTs (1,256 g, 5,00 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 min, el análisis por LCMS indicó que no quedaba material de partida y se había formado un producto pero el ión másico deseado no se observó. La reacción se interrumpió mediante la adición de trietilamina (111 ml, 799,68 mmol) y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color púrpura oscuro. Éste se usó en bruto en la siguiente etapa.

25 Etapa 6: 1-ciano-5-(metilsulfonil)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo

30 Se disolvió 1-metoxi-5-(metilsulfonil)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (16,36 g, 49,98 mmol) en DCM (375 ml). Éste se enfrió a -78 °C antes de añadir TMS-CN (10,05 ml, 74,97 mmol) y BF₃·OEt₂ (9,50 ml, 74,97 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadieron NaHCO₃ ac. sat. y DCM y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Las dos capas se separaron y el producto acuoso se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron usando un cartucho separador de fases y se concentraron al vacío. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 40-50 % en heptano. Se obtuvo 1-ciano-5-(metilsulfonil)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (10,6 g, 65,8 %) en forma de un sólido de color ligeramente rosa.

LC/MS: m/z=321 [M-H]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 1:1) δ 1,50, 1,51 (s, 9H), 3,24, 3,25 (s, 3H), 4,74, 4,76 (s, 2H), 6,17, 6,19 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,96 – 8,05 (m, 2H).

40 Etapa 7: Ácido 5-(metilsulfonil)isoindolin-1-carboxílico, sal clorhidrato

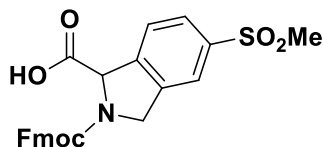


45 Se añadió HCl ac. 6 M (110 ml, 660,00 mmol) a 1-ciano-5-(metilsulfonil)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (10,6 g, 32,88 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad para proporcionar un sólido de color oscuro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC/MS: m/z=240 [M-H].

50

Etapa 8: Ácido 2-[(9H-fluoren-9-iloxi)carbonil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxílico

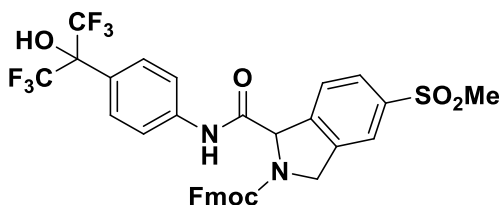


5 A ácido 5-(metilsulfonyl)isoindolin-1-carboxílico, HCl (9,13 g, 32,88 mmol) en dioxano (230 ml)/agua (230 ml) se le añadieron carbonato potásico (22,72 g, 164,40 mmol) y cloroformiato de 9-fluorenilmetilo (7,66 g, 29,59 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El dioxano se eliminó al vacío. Después, el producto acuoso se acidificó con HCl ac. 1 M y se extrajo con EtOAc. Estos extractos orgánicos se combinaron, se secaron usando un separador de fases y se concentraron al vacío. El material se usó en bruto en la siguiente etapa.

10 LC/MS: m/z=462 [M-H].

Etapa 9: 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-(metilsulfonyl)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilo

15



20

Se añadió T3P (solución al 50 % en EtOAc, 37,7 ml, 63,40 mmol) a una mezcla de ácido 2-[(9H-fluoren-9-iloxi)carbonil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxílico (14,69 g, 31,7 mmol), 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (6,57 g, 25,36 mmol) y trietilamina (8,84 ml, 63,40 mmol) en DCM (300 ml). Esto se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se lavó con agua y las capas se separaron usando un cartucho separador de fases. El DCM se eliminó al vacío para proporcionar un alquitrán de color negro. El primer intento por purificar por cromatografía ultrarrápida fracasó debido a que la impureza principal se cristalizó y bloqueó la columna. La columna tuvo que lavarse abundantemente con 1:1 de EtOAc:metanol para desbloquearlo. La solución que contenía el producto obtenida se concentró al vacío. Después, se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 30 %-50 % en heptano para proporcionar 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-(metilsulfonyl)isoindolin-2-carboxilato de (9H-fluoren-9-ilo)metilo (10,64 g, 47,6 %).

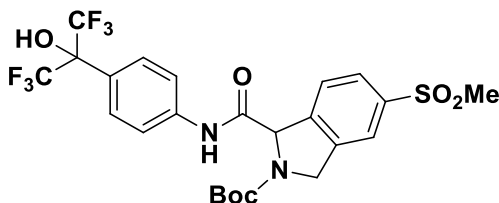
25

30 LC/MS: m/z=705 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 1:1) δ 3,22, 3,23 (s, 3H), 4,14 – 4,39 (m, 3H), 4,88 – 5,03 (m, 2H), 5,72, 5,81 (s, 1H), 6,93 – 6,99 (m, 1H), 7,21 – 7,48 (m, 3H), 7,56 – 7,83 (m, 8H), 7,9 – 7,95 (m, 2H), 8,03 – 8,09 (m, 1H), 8,64, 8,66 (s, 1H), 10,82, 10,87 (s, 1H).

30

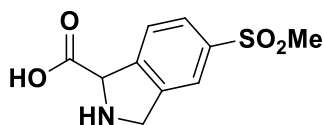
Intermedio 5: 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-(metilsulfonyl)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo

35



Etapa 1: Ácido 5-(metilsulfonyl)isoindolin-1-carboxílico, sal clorhidrato

40

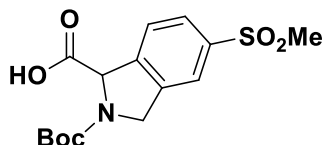


Se añadió HCl ac. 6 M (110 ml, 660,00 mmol) a 1-ciano-5-(metilsulfonyl)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (10,6 g, 32,88 mmol) mientras se agitaba, y la mezcla se calentó a 70 °C durante 3 h. La reacción se concentró hasta 13,3 g de un sólido pegajoso de color negro, que se usó tal cual en la siguiente etapa.

45

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,25 (s, 3H), 4,61 (c, 1H), 4,69 (c, 1H), 5,75 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,04 (s, 1H).

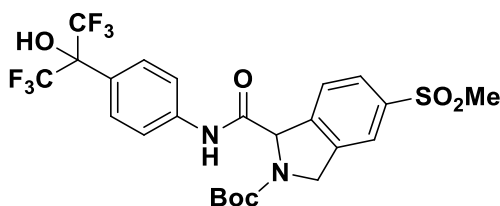
Etapa 2: Ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(metilsulfonyl)isoindolin-1-carboxílico



La sal clorhidrato de ácido 5-(metilsulfonyl)isoindolin-1-carboxílico (7,78 g, 28 mmol) se disolvió en agua (130 ml) y 1,4-dioxano (200 ml) y se añadió carbonato potásico ac. 2 M (70,0 ml, 140,00 mmol). Se añadió en una porción dicarbonato de di-*terc*-butilo (6,11 g, 28,00 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El dioxano se eliminó al vacío y se añadió DCM (100 ml). Se formó un precipitado de color negro en el producto acuoso que se eliminó por filtración. La solución acuosa se añadió una segunda vez con DCM y los lavados orgánicos se desecharon.

Después, la solución acuosa se enfrió con agitación sobre un baño de hielo agua antes de añadir EtOAc (100 ml). El pH se ajustó gradualmente a 2 mediante la adición lenta de HCl ac. 3,8 M enfriado; la mezcla bifásica se agitó durante a algunos minutos antes de separar la fase de EtOAc. La solución acuosa se lavó con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos combinados de EtOAc se lavaron con agua (1 x 100 ml) y salmuera (50 ml) antes del secado sobre MgSO_4 . Esto se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(metilsulfonyl)isoindolin-1-carboxílico (4,55 g, 47,5 %) en forma de un sólido. LC/MS: m/z = 681 [2M-H] $^-$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros, 1,6*:1) δ 1,41*, 1,46 (s, 9H), 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,68 – 4,8 (m, 2H), 5,44 (s, 1H), 7,60*, 7,63 (d, 1H), 7,87 – 7,92 (m, 1H), 7,95, 7,98* (s, 1H).

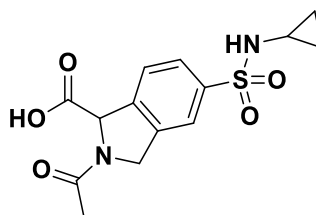
Etapa 3: 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-(metilsulfonyl)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo

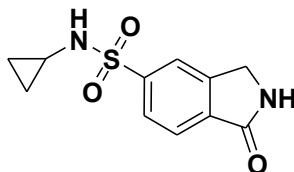


Se combinaron ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(metilsulfonyl)isoindolin-1-carboxílico (4,40 g, 12,89 mmol) y 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (3,34 g, 12,89 mmol) en acetato de etilo (50 ml) para dar una suspensión, antes de la adición de trietilamina (5,39 ml, 38,67 mmol) para dar una solución de color pardo oscuro. La solución se enfrió mediante la agitación en un baño de hielo/agua antes de la adición de T3P (50 % en EtOA, 15,35 ml, 25,78 mmol) mediante un embudo de adición por goteo. La adición se controló para asegurar que la temperatura no excedía de 5 °C. Después de una hora, la solución de reacción se lavó con agua (2 x 50 ml). Los lavados de agua combinados se extrajeron con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl ac. 0,1 M (2 x 50 ml) y salmuera (25 ml) antes del secado sobre MgSO_4 . Esto se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 0 – 60 % en *n*-heptano para dar el compuesto del título (4,95 g, 66 %) en forma de un sólido.

LC/MS: m/z = 581 [M-H] $^-$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros, 1,8*:1) δ 1,35*, 1,47 (s, 9H), 3,20, 3,21* (s, 3H), 4,69 – 4,88 (m, 2H), 5,61*, 5,63 (s, 1H), 7,6 – 7,76 (m, 5H), 7,86 – 7,92 (m, 1H), 7,98, 8,01* (s, 1H), 8,63*, 8,65 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

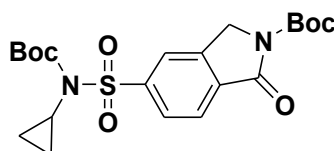
Intermedio 6: Ácido 2-acetil-5-(ciclopropilsulfamoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxílico



Etapa 1: *N*-Ciclopropil-1-oxoisoindolin-5-sulfonamida

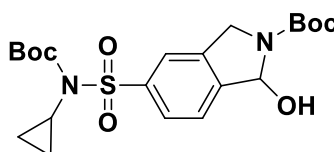
5 Se añadió ciclopropanamina (1,848 g, 32,38 mmol) a cloruro de 1-oxoisoindolin-5-sulfonilo (2,5 g, 10,79 mmol, preparado como se describe para el intermedio 3, etapa 1 y 2) en DCM (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (125 ml), se extrajo con DCM (3 x 100 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar *N*-ciclopropil-1-oxoisoindolin-5-sulfonamida (1,60 g, 58,8 %) en forma de un sólido de color amarillo. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin una purificación adicional.

LC/MS: m/z=253 [M+H]⁺

Etapa 2: 5-(*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-ciclopropilsulfamoil)-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo

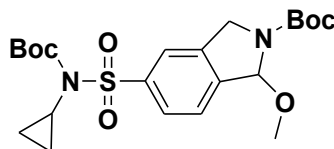
15 Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,938 g, 8,88 mmol) a *N*-ciclopropil-1-oxoisoindolin-5-sulfonamida (1,6 g, 6,34 mmol) y DMAP (1,085 g, 8,88 mmol) en MeCN (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 30 al 40 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-(*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-ciclopropilsulfamoil)-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,10 g, 38,3 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

LC/MS: m/z=397 [M+H-tBu]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,88 – 0,92 (m, 2H), 1,11 – 1,14 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,61 (s, 9H), 2,82 – 2,87 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 8,05 – 8,06 (m, 2H), 8,13 (s, 1H).

Etapa 3: 5-(*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-ciclopropilsulfamoil)-1-hidroxiisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo

35 Se añadió DIBAL-H (1 M en THF) (4,42 ml, 4,42 mmol) a 5-(*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-ciclopropilsulfamoil)-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 2,21 mmol) en DCM (25 ml) enfriado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con sal de Rochelle ac. saturada (25 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 5-(*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-ciclopropilsulfamoil)-1-hidroxiisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (0,92 g, 92 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

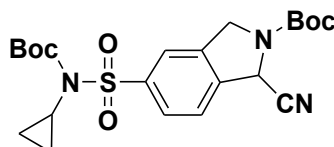
LC/MS: m/z=437 [M-OH]⁺.

Etapa 4: 5-(*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-ciclopropilsulfamoil)-1-metoxiisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió PPTs (50,9 mg, 0,20 mmol) a 5-(*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-ciclopropilsulfamoil)-1-hidroxiisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (920 mg, 2,02 mmol) en MeOH (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de Et₃N (4,51 ml, 32,38 mmol) y se concentró al vacío para proporcionar 5-(*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-ciclopropilsulfamoil)-1-metoxiisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (940 mg, 99 %) en forma de un aceite de color púrpura oscuro. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

LC/MS: $m/z=437$ [M - MeO]⁺

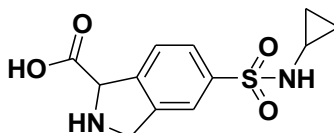
10 *Etapa 5: 5-(N-(tert-butoxicarbonil)-N-ciclopropilsulfamoil)-1-cianoisindolin-2-carboxilato de tert-butilo*



15 Se añadió BF₃·Et₂O (0,38 ml, 3,01 mmol) a 5-(*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-ciclopropilsulfamoil)-1-metoxiisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (940 mg, 2,01 mmol) y trimetilsilanocarbonitrilo (299 mg, 3,01 mmol) en DCM (25 ml) enfriado a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (25 ml), se extrajo con DCM (3 x 25 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 60 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-(*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-ciclopropilsulfamoil)-1-cianoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (240 mg, 25,8 %) en forma de un sólido.

20 LC/MS: $m/z=464$ [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,82 – 0,85 (m, 2H), 1,03 – 1,10 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,56 (d, 9H), 2,77 – 2,82 (m, 1H), 4,77 – 4,80 (m, 2H), 5,80 (d, 1H), 7,59 – 7,66 (m, 1H), 7,93 – 7,99 (m, 2H).

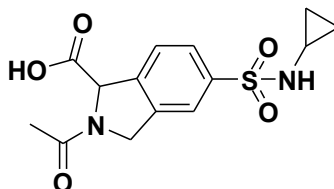
25 *Etapa 6: Ácido 5-(N-ciclopropilsulfamoil)isindolin-1-carboxílico*



30 Se añadió 5-(*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-ciclopropilsulfamoil)-1-cianoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (240 mg, 0,52 mmol) a HCl ac. 6 M (2,4 ml, 14,40 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 5-(*N*-ciclopropilsulfamoil)isindolin-1-carboxílico (110 mg, 75 %) en forma de un sólido, que se usó sin purificación adicional.

35 LC/MS: $m/z=283$ [M+H]⁺.

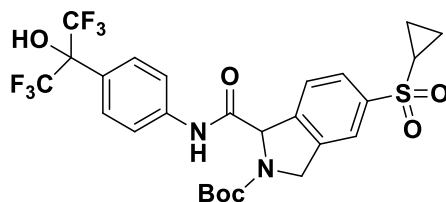
Etapa 7: Ácido 2-acetil-5-(ciclopropilsulfamoil)-2,3-dihidro-1H-isindol-1-carboxílico



40 Se añadió anhídrido acético (39,8 mg, 0,39 mmol) a ácido 5-(*N*-ciclopropilsulfamoil)-isindolin-1-carboxílico (110 mg, 0,39 mmol) y Et₃N (0,217 ml, 1,56 mmol) en DCM (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el ácido 2-acetil-5-(ciclopropilsulfamoil)-2,3-dihidro-1H-isindol-1-carboxílico en bruto (110 mg, 87 %), que se usó sin purificación adicional.

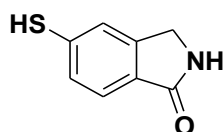
45 LC/MS: $m/z=325$ [M+H]⁺.

Intermedio 7: 5-(ciclopropilsulfonil)-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo



5

Etapa 1: 5-mercaptoisoindolin-1-ona



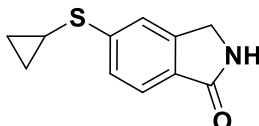
10 Se añadió 2-metilbutan-2-olato sódico (31,2 g, 282,96 mmol) a 5-bromoisoindolin-1-ona (30 g, 141,48 mmol) y fenilmetanotiol (35,1 g, 282,96 mmol) en DMF (300 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (300 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 5-(benciltio)isoindolin-1-ona (6,00 g, 16,61 %) en forma de un sólido de color amarillo. La capa de agua se acidificó con HCl 2 M y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar 5-mercaptoisoindolin-1-ona (15,00 g, 64,2 %) en forma de un sólido.

15

LC/MS: m/z=166 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,32 (s, 2H), 5,88 (s, 1H), 7,37 – 7,40 (m, 1H), 7,49 – 7,54 (m, 2H), 8,45 (s, 1H).

20

Etapa 2: 5-(Ciclopropiltio)isoindolin-1-ona

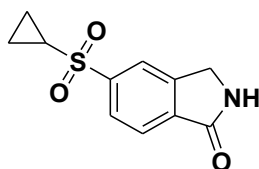


25 Se añadió 5-mercaptoisoindolin-1-ona (8 g, 48,42 mmol) a bromociclopropano (8,79 g, 72,63 mmol) y NaH (2,32 g, 96,85 mmol) en DMF (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (300 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 30 al 50 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-(ciclopropiltio)isoindolin-1-ona (5,00 g, 50,3 %) en forma de un sólido.

30

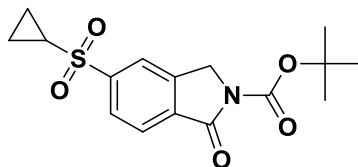
LC/MS: m/z=206 [M+H]⁺.

35 *Etapa 3: 5-(Ciclopropilsulfonil)isoindolin-1-ona*



40 Se añadió mCPBA (10,51 g, 60,89 mmol) a 5-(ciclopropiltio)isoindolin-1-ona (5 g, 24,36 mmol) en DCM (100 ml) enfriado a 0 °C durante un periodo de 5 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (200 ml), se extrajo con DCM (3 x 200 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 5-(ciclopropilsulfonil)isoindolin-1-ona (6,00 g, en bruto) en forma de un sólido de color blanco.

45 LC/MS: m/z=238 [M+H]⁺.

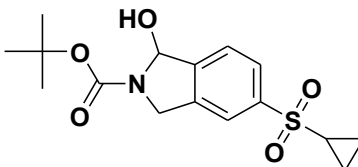
Etapa 4: 5-(ciclopropilsulfonil)-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo

5 Se añadió Boc-anhídrido (8,81 ml, 37,93 mmol) a 5-(ciclopropilsulfonil)isoindolin-1-ona (6 g, 25,29 mmol) y DMAP (4,63 g, 37,93 mmol) en DCM (120 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (100 ml), se extrajo con DCM (3 x 100 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color amarillo.

10 El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 50 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-(ciclopropilsulfonil)-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (7,10 g, 83 %) en forma de un sólido.

LC/MS: m/z=401 [M+Na+MeCN]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,10 – 1,13 (m, 2H), 1,39 – 1,43 (m, 2H), 1,62 (s, 9H), 2,48 – 2,54 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 8,02 – 8,10 (m, 3H).

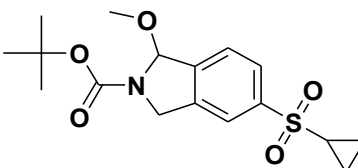
15

Etapa 5: 5-(ciclopropilsulfonil)-1-hidroxiisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo

20 Se añadió en porciones DIBAL-H (42,1 ml, 42,09 mmol) a 5-(ciclopropilsulfonil)-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (7,1 g, 21,04 mmol) en DCM (140 ml) enfriado a 0 °C durante un periodo de 10 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con sal de Rochelle ac. saturada (200 ml), se extrajo con DCM (3 x 200 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 5-(ciclopropilsulfonil)-1-hidroxiisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (6,80 g).

25

LC/MS: m/z=266 [M-OH-tBu]⁺.

Etapa 6: 5-(ciclopropilsulfonil)-1-metoxiisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo

30

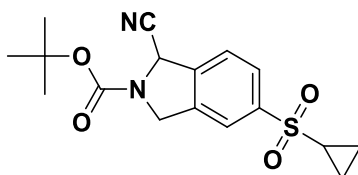
Se añadió PPTs (0,067 g, 0,27 mmol) a 5-(ciclopropilsulfonil)-1-hidroxiisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (0,9 g, 2,65 mmol) en MeOH (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con Et₃N (50 ml), La mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 5-(ciclopropilsulfonil)-1-metoxiisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo en bruto (5,80 g, 83 %).

35

LC/MS: m/z=266 [M-MeO-tBu]⁺.

Etapa 7: 1-ciano-5-(ciclopropilsulfonil)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo

40



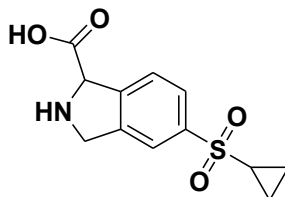
Se añadió gota a gota BF₃·Et₂O (3,12 ml, 24,62 mmol) a 5-(ciclopropilsulfonil)-1-metoxiisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (5,8 g, 16,41 mmol) y TMS-CN (3,30 ml, 24,62 mmol) en DCM (120 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno.

La solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (150 ml), se extrajo con DCM (3 x 100 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 50 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar

1-ciano-5-(ciclopropilsulfonil)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (2,400 g, 42,0).

LC/MS: m/z=366 [M+H+NH₃]⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,06 – 1,15 (m, 2H), 1,35 – 1,51 (m, 2H), 1,62 (s, 9H), 2,48 – 2,54 (m, 1H), 4,82 – 4,89 (m, 2H), 5,82 – 5,88 (m, 1H), 7,66 – 7,74 (m, 1H), 7,89 – 8,07 (m, 2H).

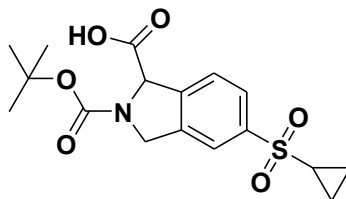
Etapa 8: Ácido 5-(ciclopropilsulfonil)isoindolin-1-carboxílico



Una mezcla de 1-ciano-5-(ciclopropilsulfonil)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (2,38 g, 6,83 mmol) en HCl (6 M, 24 ml, 144,00 mmol) se agitó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 5-(ciclopropilsulfonil)isoindolin-1-carboxílico 2,2 g de un sólido de color oscuro, que se usó sin purificación adicional.

LC/MS: m/z=268 [M+H]⁺.

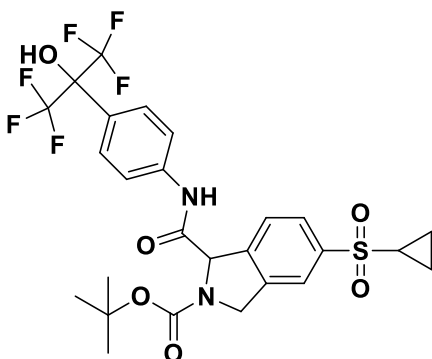
Etapa 9: Ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(ciclopropilsulfonil)isoindolin-1-carboxílico



Se añadió Boc₂O (1,91 ml, 8,23 mmol) a ácido 5-(ciclopropilsulfonil)isoindolin-1-carboxílico (2,2 g, 8,23 mmol) y Et₃N (4,59 ml, 32,92 mmol) en DCM (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 M. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 10 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(ciclopropilsulfonil)isoindolin-1-carboxílico (2,20 g, 72,8 %).

LC/MS: m/z=268 [M+H-Boc]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,00 – 1,27 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 2,82 – 2,88 (m, 1H), 4,68 – 4,78 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 7,60 – 7,66 (m, 1H), 7,82 – 7,93 (m, 2H).

Etapa 10: 5-(ciclopropilsulfonil)-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo

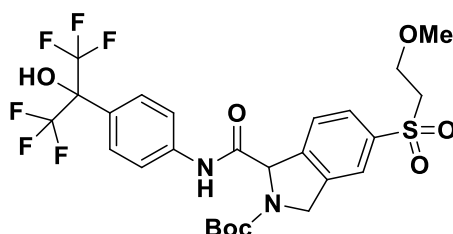


Se añadió DIPEA (1,426 ml, 8,17 mmol) a ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(ciclopropilsulfonil)isoindolin-1-carboxílico (1

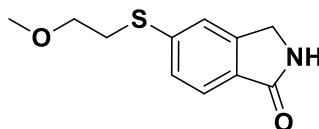
g, 2,72 mmol), HATU (1,138 g, 2,99 mmol) y 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (0,705 g, 2,72 mmol) en DCM (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (20 ml), se extrajo con DCM (3 x 25 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 50 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 77 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

LC/MS: m/z=609 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 1,8*:1) δ 1,04 – 1,21 (m, 4H), 1,35*, 1,47 (s, 9H), 2,84 – 2,86 (m, 1H), 4,73 – 4,86 (m, 2H), 5,61*, 5,63 (s, 1H), 7,61 – 7,78 (m, 5H), 7,83 – 7,89 (m, 1H), 7,94 – 8,01 (m, 1H), 8,65*, 8,67 (s, 1H), 10,76 (s, 1H).

Intermedio 8: 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-[(2-metoxietil)sulfonil]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo



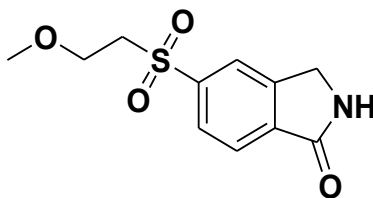
Etapas 1: 5-(2-Metoxietil)isoindolin-1-ona



Se añadió 1-bromo-2-metoxietano (12,62 g, 90,79 mmol) a 5-mercaptoisoindolin-1-ona (10 g, 60,53 mmol) y K₂CO₃ (16,73 g, 121,06 mmol) en DMF (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (200 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml), la capa orgánica se lavó con agua (2 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 30 al 50 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-((2-metoxietil)tio)isoindolin-1-ona (9,60 g, 71 %).

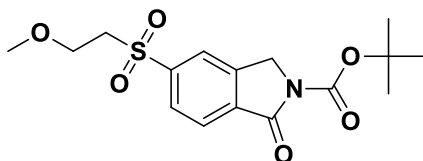
LC/MS: m/z = 224 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,25 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 4,34 (s, 2H), 7,39 – 7,58 (m, 3H), 8,49 (s, 1H).

Etapas 2: 5-((2-Metoxietil)sulfonil)isoindolin-1-ona



Se añadió en porciones mCPBA (15,58 g, 90,29 mmol) a 5-((2-metoxietil)tio)isoindolin-1-ona (9,6 g, 42,99 mmol) en DCM (60 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con Na₂CO₃ saturado (200 ml), se extrajo con DCM (6 x 150 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 5-((2-metoxietil)sulfonil)isoindolin-1-ona (8,20 g, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa directamente.

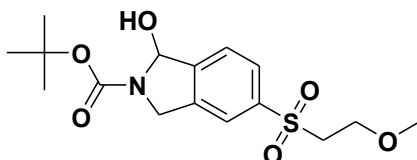
LC/MS: m/z = 256 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,09 (s, 3H), 3,61 – 3,71 (m, 4H), 4,50 (s, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,96 (s, 1H).

Etapa 3: 5-(2-metoxietilsulfonyl)-1-oxoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo

- 5 Se añadió DMAP (5,81 g, 47,59 mmol) a 5-((2-metoxietil)sulfonyl)isindolin-1-ona (8,1 g, 31,73 mmol) y (Boc)₂O (11,05 ml, 47,59 mmol) en MeCN (160 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (200 ml), se extrajo con DCM (3 x 200 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 50 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-((2-metoxietil)sulfonyl)-1-oxoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (7,20 g, 63,2 %) en forma de un sólido de color pardo.

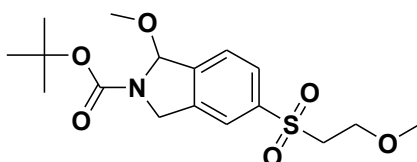
10 LC/MS: m/z = 300 [M+H-tBu]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,55 (s, 9H), 3,08 (s, 3H), 3,65 – 3,72 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 7,98 – 8,06 (m, 2H), 8,22 (s, 1H).

15

Etapa 4: 1-hidroxi-5-((2-metoxietil)sulfonyl)isindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo

- 20 Se añadió DIBAL-H (5,76 g, 40,52 mmol) a 5-((2-metoxietil)sulfonyl)-1-oxoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (7,2 g, 20,26 mmol) en DCM (140 ml) enfriado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con sal de Rochelle sat. (50 ml), se extrajo con DCM (3 x 50 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 1-hidroxi-5-((2-metoxietil)sulfonyl)isindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (6,50 g, 90 %). LC/MS: m/z = 340 [M-OH]⁺.

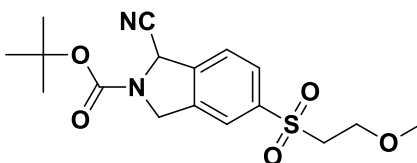
25

Etapa 5: 1-metoxi-5-((2-metoxietil)sulfonyl)isindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo

- 30 Se añadió PPTs (0,457 g, 1,82 mmol) a 1-hidroxi-5-((2-metoxietil)sulfonyl)isindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (6,5 g, 18,19 mmol) en MeOH (130 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con Et₃N (150 ml), la capa orgánica se filtró y se evaporó para proporcionar 1-metoxi-5-((2-metoxietil)sulfonyl)isindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (6,50 g, 96 %) en forma de un aceite de color pardo.

35

LC/MS: m/z = 340 [M-MeO]⁺.

Etapa 6: 1-ciano-5-(2-metoxietilsulfonyl)isindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo

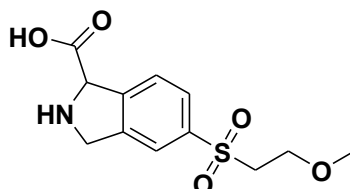
40

- 45 Se añadió gota a gota BF₃·Et₂O (3,79 ml, 29,88 mmol) a 1-metoxi-5-((2-metoxietil)sulfonyl)isindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (7,4 g, 19,92 mmol) y TMS-CN (4,01 ml, 29,88 mmol) en DCM (148 ml) enfriado a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (150 ml), se extrajo con DCM (3 x 150 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color púrpura. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea

en sílice. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-ciano-5-((2-metoxietil)sulfonyl)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (3,20 g, 43,8 %).

LC/MS: $m/z = 384$ $[M+H+NH_3]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,52 (s, 9H), 3,11 (s, 3H), 3,64 (s, 4H), 4,77 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 7,82 – 8,00 (m, 3H).

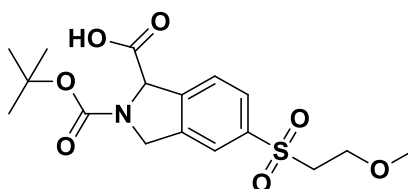
Etapa 7: Ácido 5-((2-metoxietil)sulfonyl)isoindolin-1-carboxílico



Una mezcla de 1-ciano-5-((2-metoxietil)sulfonyl)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (3,2 g, 8,73 mmol) en HCl (6 M, 0,2 ml, 1,20 mmol) se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar ácido 5-((2-metoxietil)sulfonyl)isoindolin-1-carboxílico en bruto (3,2 g), que se usó sin purificación adicional.

LC/MS: $m/z = 286$ $[M+H]^+$.

Etapa 8: Ácido 2-(*tert*-Butoxicarbonil)-5-((2-metoxietil)sulfonyl)isoindolin-1-carboxílico

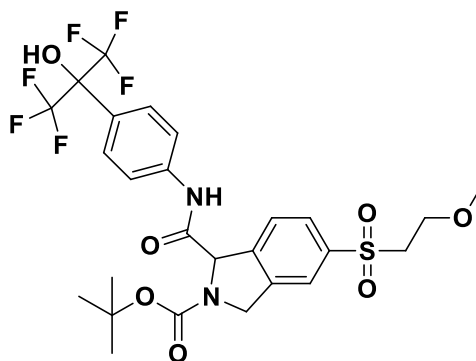


Se añadió Boc-anhídrido (2,60 ml, 11,22 mmol) a ácido 5-((2-metoxietil)sulfonyl)-isoindolin-1-carboxílico (3,2 g, 11,22 mmol) y Et_3N (6,25 ml, 44,86 mmol) en DCM (64 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 M. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 60 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 10 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-((2-metoxietil)sulfonyl)isoindolin-1-carboxílico (2,80 g, 64,8 %).

LC/MS: $m/z = 286$ $[M+H-Boc]^+$.

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros, 1,3*:1) δ 1,43*, 1,48 (s, 9H), 3,11 (s, 3H), 3,63 (s, 4H), 4,73 – 4,76 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 7,60 – 7,96 (m, 3H), 13,28 (1H, s a).

Etapa 9: 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-((2-metoxietil)sulfonyl)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo

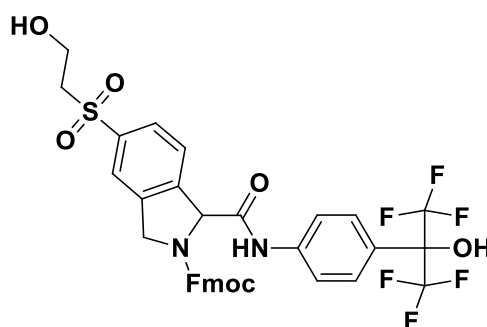


Se añadió DIPEA (3,81 ml, 21,79 mmol) a ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-((2-metoxietil)sulfonyl)isoindolin-1-carboxílico (2,8 g, 7,26 mmol), 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (1,883 g, 7,26 mmol) y HATU (3,04 g, 7,99 mmol) en DCM (56 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1

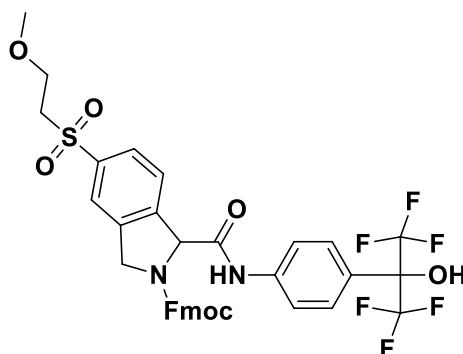
hora. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (20 ml), se extrajo con DCM (3 x 100 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 60 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)-5-((2-metoxietil)sulfonyl)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (3,53 g, 96 %).

LC/MS: m/z = 571 [M+H-tBu]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 1,8*:1) δ 1,34*, 1,48 (s, 9H), 3,09 (s, 3H), 3,58 – 3,60 (m, 4H), 4,66 – 4,89 (m, 2H), 5,60*, 5,62 (s, 1H), 7,59 – 7,78 (m, 5H), 7,81 – 7,87 (m, 1H), 7,91 – 7,99 (m, 1H), 8,63*, 8,64 (s, 1H), 10,74 (1H, s).

Intermedio 9: 1-(4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenilcarbamoil)-5-((2-hidroxiethylsulfonyl)isoindolin-2-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo



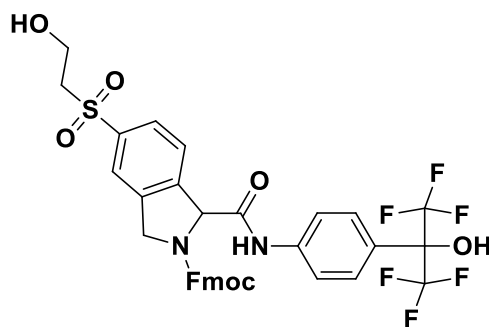
Etapas 1: 1-(4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenilcarbamoil)-5-((2-metoxietilsulfonyl)isoindolin-2-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo



Se añadió cloroforniato de 9-fluorenilmétilo (73,7 mg, 0,28 mmol) a *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-5-((2-metoxietil)sulfonyl)isoindolin-1-carboxamida (100 mg, 0,19 mmol, preparada como se ha descrito en el Ejemplo 700) y NaHCO₃ ac. sat. (4 ml) en DCM (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml), se extrajo con DCM (3 x 10 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 30 al 50 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)-5-((2-metoxietil)sulfonyl)isoindolin-2-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (120 mg, 84 %).

LC/MS: m/z = 749 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 1,1*:1) δ 3,11*, 3,12 (s, 3H), 3,60 – 3,64 (m, 4H), 4,14 – 4,42 (m, 3H), 4,78 – 5,03 (m, 2H), 5,72, 5,82* (s, 1H), 6,92 – 7,00 (m, 1H), 7,22 – 7,50 (m, 3H), 7,55 – 7,84 (m, 8H), 7,86 – 7,96 (m, 2H), 8,00 – 8,05 (m, 1H), 8,67, 8,69* (s, 1H), 10,84, 10,88* (s, 1H).

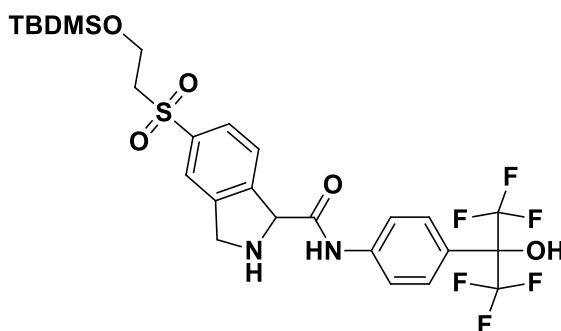
Etapa 2: 1-(4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenilcarbamoil)-5-(2-hidroxiethylsulfonil)isoindolin-2-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo



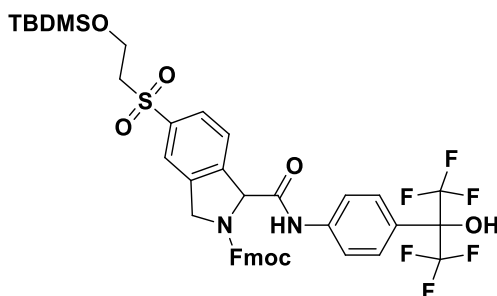
5 Se añadió gota a gota tribromoborano (1088 mg, 4,34 mmol) a 1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)-5-((2-metoxietil)sulfonil)isoindolin-2-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (650 mg, 0,87 mmol) en DCM (20 ml) enfriado a -40 °C durante un periodo de 20 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con hielo (50 ml), se extrajo con DCM (3 x 75 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color amarillo pálido. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 80 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)-5-((2-hidroxiethyl)sulfonil)isoindolin-2-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (442 mg, 69,3 %).

15 LC/MS: m/z=735 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 1,2*:1) δ 3,46 – 3,49 (m, 2H), 3,68 – 3,71 (m, 2H), 4,16 – 4,38 (m, 3H), 4,88 – 5,03 (m, 3H), 5,72, 5,82* (s, 1H), 6,94 – 7,00 (m, 1H), 7,23 – 7,32 (m, 1H), 7,34 – 7,49 (m, 2H), 7,56 – 7,85 (m, 8H), 7,87 – 7,96 (m, 2H), 8,01 – 8,06 (m, 1H), 8,67, 8,69* (s, 1H), 10,85, 10,90* (s, 1H).

20 **Intermedio 10:** 5-((2-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)etil)sulfonil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)isoindolin-1-carboxamida



25 **Etapa 1:** 5-((2-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)etil)sulfonil)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)isoindolin-2-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo

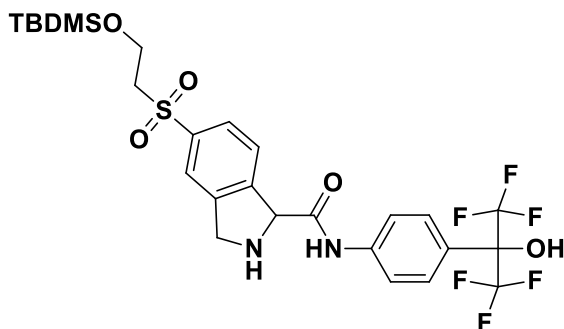


30 Se añadió *tert*-butilclorodimetilsilano (451 mg, 2,99 mmol) a 1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)-5-((2-hidroxiethyl)sulfonil)isoindolin-2-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (440 mg, 0,60 mmol), 2,6-dimetilpiridina (193 mg, 1,80 mmol) en DCM (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (15 ml), se extrajo con DCM (3 x 20 ml), la capa

orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color amarillo pálido. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 70 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-((2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)sulfonyl)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)isoindolin-2-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (320 mg, 62,9 %).

LC/MS: m/z=849 [M+H]⁺.

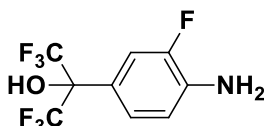
Etapa 2: 5-((2-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)etil)sulfonyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)isoindolin-1-carboxamida



Se añadió dietilamina (267 mg, 3,65 mmol) a 5-((2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)sulfonyl)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)isoindolin-2-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (310 mg, 0,37 mmol) en DCM (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 70 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-((2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)sulfonyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)isoindolin-1-carboxamida (210 mg, 92 %).

LC/MS: m/z=627 [M+H]⁺.

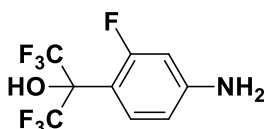
Intermedio 11: 2-(4-amino-3-fluorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol



Se mezclaron 2-fluoroanilina (3 g, 27,00 mmol), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ona sesquihidrato (4,23 ml, 34,60 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico hidrato (0,54 g, 2,84 mmol) en un vial en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla fue calentada hasta 90 °C toda la noche. Después, el contenido de reacción se diluyó con 600 ml de acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃(sat.). Después, la fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó usando un separador de fases, y se concentró al vacío. El análisis por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 20 % en heptanos dio el producto impuro, que se purificó de nuevo en las mismas condiciones para proporcionar 2-(4-amino-3-fluorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (2,3 g, 31 %).

LC/MS: m/z =276 [M-H]⁻. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 5,55 (s, 2H), 6,82 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 8,44 (s, 1H).

Intermedio 12: 2-(4-Amino-2-fluorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol

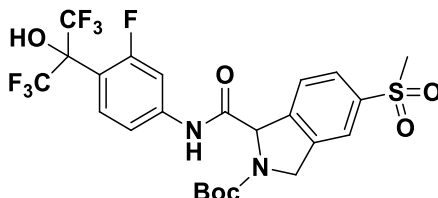


A 3-fluoroanilina (3 g, 27,00 mmol) en un vial se le añadieron 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ona sesquihidrato (4,23 ml, 34,60 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico hidrato (0,54 g, 2,84 mmol). Después, el tubo se purgó con nitrógeno, se selló y se calentó durante una noche a 90 °C. Después, el contenido de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó 3 veces con NaHCO₃(sat.). Después, la fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó usando un separador de fases, y se concentró al vacío. El producto deseado se aisló por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando acetato de etilo del 0 al 20 % en heptano. Esto dio como resultado un sólido que se recrystalizó usando hexanos

y acetato de etilo. Se obtuvo 2-(4-amino-2-fluorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (1,22 g, 16,3 %) en forma de un sólido.

LC/MS: $m/z = 276$ [M-H]⁻. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 5,78 (s, 2H), 6,33 (dd, 1H), 6,44 (dd, 1H), 7,35 (t, 1H), 8,33 (s, 1H).

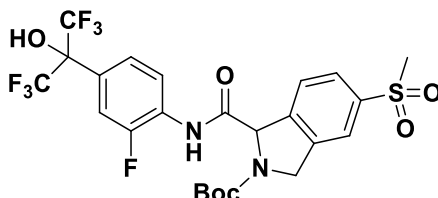
Intermedio 13: 1-[[3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-(metilsulfonyl)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo



Se suspendió ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(metilsulfonyl)isoindolin-1-carboxílico (345 mg, 1,01 mmol) en DCM (5 ml) y a esto se le añadieron 2-(4-amino-2-fluorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (280 mg, 1,01 mmol) y trietilamina (0,282 ml, 2,02 mmol). Después, a la solución obtenida se le añadió T3P (643 mg, 2,02 mmol, 50 % en EtOAc). La reacción se agitó a ta durante 30 min. El análisis por LCMS indicó la conversión completa en el producto. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con HCl 0,5 M. Las capas se separaron usando un separador de fases y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con EtOAc al 40 % en heptano. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 1-((3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)-5-(metilsulfonyl)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (422 mg, 69,5 %) en forma de un sólido.

LC/MS: $m/z = 601$ [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 2*:1) δ 1,34*, 1,47 (s, 9H), 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,71 – 4,86, (m, 2H), 5,6*, 5,62 (s, 1H), 7,51 (td, 1H), 7,63 – 7,71 (m, 2H), 7,75 – 7,81 (m, 1H), 7,85 – 7,91 (m, 1H), 7,98, 8,02* (s, 1H), 8,84*, 8,86 (s, 1H), 10,94 (s, 1H).

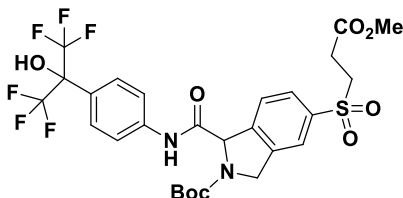
Intermedio 14: 1-[[2-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-(metilsulfonyl)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo

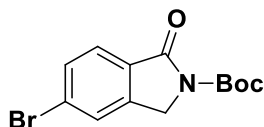


Se suspendió ácido 2-(*tert*-Butoxicarbonil)-5-(metilsulfonyl)isoindolin-1-carboxílico (345 mg, 1,01 mmol) en DCM (5 ml) y a esto se le añadieron 2-(4-amino-3-fluorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (280 mg, 1,01 mmol) y trietilamina (0,282 ml, 2,02 mmol). Después, a la solución resultante se le añadió T3P (1,203 ml, 2,02 mmol) 50 % en EtOAc. La reacción se agitó a ta durante 30 min. El análisis por LCMS indicó la conversión completa en el producto. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con HCl 0,5 M. Las capas se separaron usando un separador de fases y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con EtOAc al 40 % en heptano. Las fracciones completamente puras se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 1-((2-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)-5-(metilsulfonyl)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (402 mg, 66,3 %) en forma de un sólido.

LC/MS: $m/z = 601$ [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 2*:1) δ 1,38*, 1,47 (s, 9H), 3,21, 3,23* (s, 3H), 4,7 – 4,85 (m, 2H), 5,81*, 5,85 (s, 1H), 7,42 – 7,58 (m, 2H), 7,67*, 7,72 (d, 1H), 7,88 – 8,06 (m, 3H), 8,92 (s, 1H), 10,60, 10,63* (s, 1H).

Intermedio 15: 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-[[3-metoxi-3-oxopropil)sulfonyl]-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo



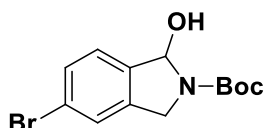
Etapa 1: 5-bromo-1-oxoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo

5 Se añadió lentamente (Boc)₂O (69,5 g, 318,33 mmol) a 5-bromoisindolin-1-ona (45 g, 212,22 mmol) y DMAP (38,9 g, 318,33 mmol) en acetonitrilo (1000 ml) a temperatura ambiente durante un periodo de 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a esta temperatura durante 12 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se trató con agua (500 ml), se extrajo con DCM (3 x 500 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por

10 cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 10 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-bromo-1-oxoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (55,0 g, 83 %).

LC/MS: m/z = 256,258 [M-*t*Bu+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,62 (s, 9H), 4,76 (s, 2H), 7,63 – 7,66 (m, 2H), 7,78 (d, J=8,0 Hz, 1H).

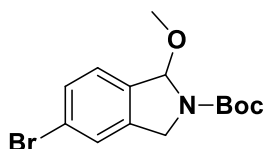
15

Etapa 2: 5-bromo-1-hidroxiisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo

20 Se añadió lentamente hidruro de litio y tri-*tert*-butoxialuminio (61,1 g, 240,26 mmol) a 5-bromo-1-oxoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (50 g, 160,17 mmol) en THF (800 ml) a 0 °C durante un periodo de 45 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con hielo (500 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice,

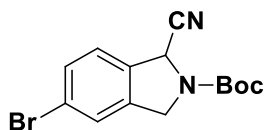
25 gradiente de elución del 10 al 20 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-bromo-1-hidroxiisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (40,0 g, 79 %).

LC/MS: m/z = 240,242 [M-*t*Bu-OH]⁺.

30 Etapa 3: 5-bromo-1-metoxiisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo

35 Se añadió lentamente PPTs (3,20 g, 12,73 mmol) a 5-bromo-1-hidroxiisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (20 g, 63,66 mmol) en MeOH (400 ml) a temperatura ambiente durante un periodo de 15 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con Et₃N (100 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 5-bromo-1-metoxiisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (20,00 g, 96 %). El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin una purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros, 1:1) δ 1,55 (s, 9H), 3,23, 3,32 (s, 3H), 4,57 – 4,75 (m, 2H), 6,23, 6,33 (s, 1H), 7,29 – 7,34 (m, 1H), 7,42 – 7,50 (m, 2H).

40

Etapa 4: 5-bromo-1-cianoisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo

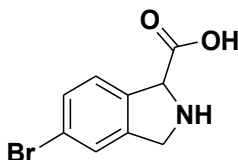
45 Se añadió gota a gota BF₃·Et₂O (11,58 ml, 91,41 mmol) a 5-bromo-1-metoxiisindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (20 g, 60,94 mmol) y TMS-CN (12,25 ml, 91,41 mmol) en DCM (400 ml) a -78 °C durante un periodo de 45 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con hielo/agua (300 ml), se extrajo con DCM (3 x 200 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice,

50

gradiente de elución del 10 al 20 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-bromo-1-cianoisindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (15,0 g, 76 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros, 1,5*:1) δ 1,54, 1,58* (s, 9H), 4,68, 4,72* (s, 2H), 5,65*, 5,70 (s, 1H), 7,28 – 7,41 (m, 1H), 7,42 – 7,58 (m, 2H).

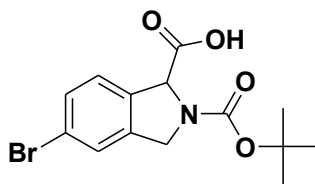
Etapa 5: Ácido 5-bromoisindolin-1-carboxílico



Se añadió lentamente 5-bromo-1-cianoisindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (7g, 21,66 mmol) a HCl 6 M (140 ml) a temperatura ambiente durante un periodo de 35 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar ácido 5-bromoisindolin-1-carboxílico (5,0 g, 95 %). El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin una purificación adicional.

LC/MS: m/z = 242,244 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,52 (d, J=15,0 Hz, 1H), 4,61 (d, J=15,1Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J=8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J=1,8 Hz, 1H), 9,54 (s a, 1H), 11,29 (s a, 1H).

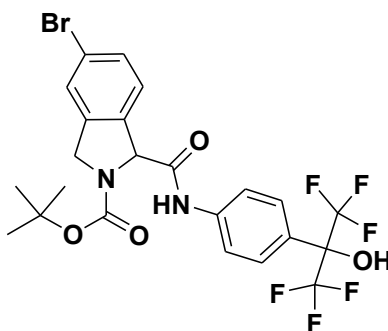
Etapa 6: Ácido 5-bromo-2-(terc-butoxicarbonil)isindolin-1-carboxílico



Se añadió lentamente (Boc)₂O (5,41 g, 24,79 mmol) a ácido 5-bromoisindolin-1-carboxílico (5 g, 20,66 mmol) y Et₃N (11,52 ml, 82,62 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C durante un periodo de 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se trató con agua (100 ml), se extrajo con DCM (3 x 50 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 10 al 20 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar ácido 5-bromo-2-(*terc*-butoxicarbonil)isindolin-1-carboxílico (3,0 g, 42,4 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros, 1,6*:1) δ 1,47*, 1,49 (s, 9H), 4,61 – 4,83 (m, 2H), 5,25 – 5,32 (m, 1H), 7,32 – 7,43 (m, 3H).

Etapa 7: 5-bromo-1-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenilcarbamoil)isindolin-2-carboxilato de terc-butilo

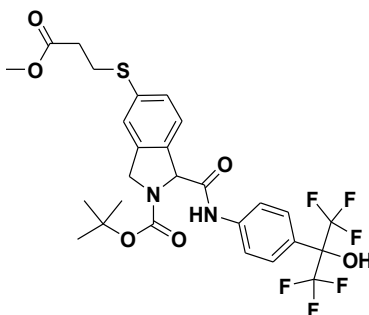


Se añadió Et₃N (5,50 ml, 39,45 mmol) a ácido 5-bromo-2-(*terc*-butoxicarbonil)isindolin-1-carboxílico (4,5 g, 13,15 mmol), 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (3,41 g, 13,15 mmol) y T3P (12,55 g, 39,45 mmol) en DCM (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con NH₄Cl saturado (100 ml), se extrajo con DCM (3 x 100 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida C-18, gradiente de elución de MeCN del 0 al 60 % en agua. Las fracciones puras se

evaporaron a sequedad para proporcionar 5-bromo-1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (5,70 g, 74,3 %).

LC/MS: $m/z = 583,585 [M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros, 1,7*:1) δ 1,34*, 1,45 (s, 9H), 4,61 – 4,77 (m, 2H), 5,43 – 5,47 (m, 1H), 7,36 (dd, $J=10,8, 8,1$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J=8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,61 – 7,74 (m, 5H), 8,61*, 8,63 (s, 1H), 10,63, 10,64* (s, 1H).

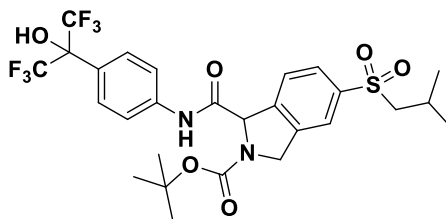
Etapa 8: 1-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenilcarbamoil)-5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo



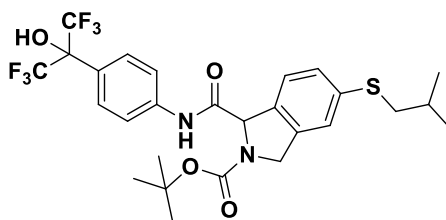
Se añadió DIPEA (5,14 ml, 29,40 mmol) a 5-bromo-1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (5,7 g, 9,77 mmol), 3-mercaptopropanoato de metilo (1,174 g, 9,77 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,447 g, 0,49 mmol) y Xantphos (0,565 g, 0,98 mmol) en 1,4-dioxano (120 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml), se extrajo con DCM (3 x 125 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color blanco. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 25 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)-5-((3-metoxi-3-oxopropil)tio)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (5,5 g, 90 %).

LC/MS: $m/z = 623 [M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,54 (s, 9H), 2,65 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 3,19 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,77 – 4,90 (m, 2H), 5,48 – 5,65 (m, 1H), 7,31 – 7,63 (m, 7H), 9,38 (s, 1H).

Intermedio 16: 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-[(2-metilpropil)sulfonil]-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo



Etapa 1: 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-[(2-metilpropil)sulfonil]-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo

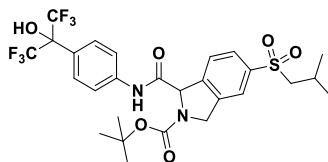


Una solución de 5-bromo-1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,26 mmol) en dioxano (3 ml) se desgasificó antes de añadir Xantphos (14,88 mg, 0,03 mmol), DIPEA (0,054 ml, 0,31 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (11,77 mg, 0,01 mmol) y 2-metilpropan-1-tiol (162 mg, 1,80 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 40 min. La reacción se determinó completa por LCMS. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 0-40 % en heptano. Se obtuvo 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-[(2-metilpropil)sulfonil]-1,3-

dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo (130 mg, 85 %) en forma de una espuma.

LC/MS: $m/z = 591$ [M-H]⁻. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 3*:1) 0,98 (d, 6H), 1,34*, 1,45 (s, 9H), 1,73 - 1,83 (m, 1H), 2,82 - 2,89 (m, 2H), 4,53 - 4,74 (m, 2H), 5,43*, 5,46 (d, 1H), 7,23 - 7,26 (m, 1H), 7,28 - 7,4 (m, 2H), 7,6 - 7,66 (m, 2H), 7,7 - 7,75 (m, 2H), 8,61*, 8,63 (s, 1H), 10,60, 10,61* (s, 1H).

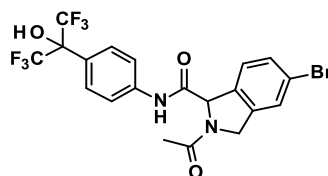
Etapa 2: 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-[(2-metilpropil)sulfonil]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo



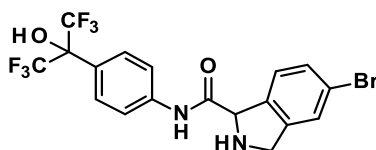
Se disolvió 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-[(2-metilpropil)sulfonil]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo (127 mg, 0,21 mmol) en DCM (5 ml) y a esto se le añadió mCPBA (≥77 %) (115 mg, 0,51 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después de este momento, el análisis por LCMS indicó que quedaba aproximadamente el 20 % del sulfóxido. Se añadió mCPBA (≥77 %) (30 mg, 0,13 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 10 min. El análisis por LCMS indicó que se había logrado la conversión limpia completa en la sulfona. La reacción se diluyó con DCM y se lavó dos veces con NaOH acuoso 1 M. El DCM se secó usando un cartucho separador de fases y se concentró al vacío para proporcionar 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-[(2-metilpropil)sulfonil]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo. (130 mg, 97 %) en forma de una espuma. El material se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

LC/MS: $m/z = 625$ [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 2*:1) δ 0,92 - 1 (m, 6H), 1,35*, 1,47 (s, 9H), 2 - 2,08 (m, 1H), 3,2 (t, 2H), 4,69 - 4,86 (m, 2H), 5,61*, 5,63 (d, 1H), 7,61 - 7,76 (m, 5H), 7,84 - 7,88 (m, 1H), 7,95, 7,98* (s, 1H), 8,65 (s a, 1H), 10,76, 10,77* (s, 1H).

Intermedio 17: 2-Acetil-5-bromo-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)isoindolin-1-carboxamida



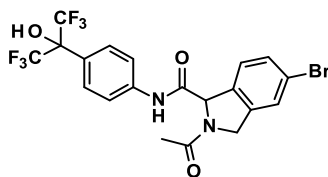
Etapa 1: 5-Bromo-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)isoindolin-1-carboxamida



Se disolvió 5-bromo-1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)-isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 0,51 mmol) en DCM (4 ml) y a esto se le añadió TFA (2 ml, 25,96 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se disolvió en metanol. Esto se cargó sobre un cartucho de 10 g Isolute™ SCX (previamente lavado abundantemente con metanol). El cartucho se lavó abundantemente con metanol y después el producto se eluyó con NH₃ 7 M en metanol. El amoniaco metanólico se eliminó al vacío para proporcionar 5-bromo-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)isoindolin-1-carboxamida (180 mg, 72,4 %). El material se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

LC/MS: $m/z = 483/485$ [M+H]⁺.

Etapa 2: 2-Acetil-5-bromo-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)isoindolin-1-carboxamida

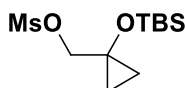


5 Se suspendió 5-bromo-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)isoindolin-1-carboxamida (180 mg, 0,37 mmol) en DCM (2 ml) y a esto se le añadieron trietilamina (0,104 ml, 0,75 mmol), ácido acético (0,043 ml, 0,75 mmol) y T3P (solución al 50 % en EtOAc) (0,444 ml, 0,75 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con HCl acuoso 0,5 M y después NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas se separaron usando un cartucho separador de fases y el DCM se eliminó al vacío. El rendimiento se asumió
10 cuantitativo y el material se usó sin purificación adicional.

LC/MS: m/z= 523/525 [M-H]⁻

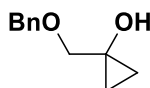
Intermedio 18: Metanosulfonato de (1-(*tert*-Butildimetilsililo)ciclopropil)metilo

15



Etapa 1: 1-(Benciloximetil)ciclopropanol

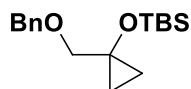
20



25

Se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio en Et₂O (154 ml, 463,36 mmol) a 2-(benciloxi)acetato de etilo (20 g, 102,98 mmol) y isopropóxido de titanio (IV) (30,18 ml, 102,98 mmol) en Et₂O (200 ml) enfriado a 0 °C durante un periodo de 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (200 ml) en un baño de hielo, se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color gris. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 20 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-((benciloxi)metil)ciclopropan-1-ol (15,0 g, 82 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,47 – 0,52 (m, 2H), 0,56 – 0,60 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 5,39 (s, 1H), 7,23 – 7,40 (m, 5H).

30

Etapa 2: 1-(Benciloximetil)ciclopropoxi(*tert*-butil)dimetilsilano

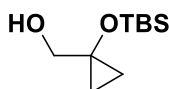
35

Se añadió imidazol (2,86 g, 42,08 mmol) a 1-((benciloxi)metil)ciclopropan-1-ol (5 g, 28,05 mmol) y TBDMSCl (4,65 g, 30,86 mmol) en DCM (4 ml) enfriado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con DCM (3 x 20 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color amarillo pálido. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 5 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-((benciloxi)metil)ciclopropoxi(*tert*-butil)dimetilsilano (5,30 g, 64,6 %).

40

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,09 (s, 6H), 0,60 – 0,65 (m, 4H), 0,82 (s, 9H), 3,47 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 7,29 – 7,37 (m, 5H).

45

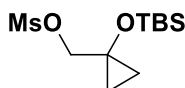
Etapa 3: (1-*tert*-Butildimetilsililo)ciclopropil)metanol

50 Se añadió Pd-C (40 mg, 0,38 mmol) a 1-((benciloxi)metil)ciclopropoxi(*tert*-butil)dimetilsilano (5,3 g, 18,12 mmol) en

MeOH (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución de EtOAc del 0 al 5 % en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metanol (2,3 g, 62,7 %).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,10 (s, 6H), 0,53 – 0,57 (m, 4H), 0,82 (s, 9H), 3,43 (d, $J=5,7\text{Hz}$, 2H), 4,65 (t, $J=5,7\text{Hz}$, 1H).

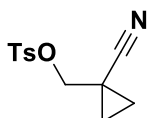
10 *Etapas 4: 1-Metil 5-(benciltio)isoindolin-1,2-dicarboxilato de (2-(9H-fluoren-9-il)metilo*



15 Se añadió Et₃N (1,891 ml, 13,56 mmol) a (1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metanol (1,83 g, 9,04 mmol) y MsCl (0,846 ml, 10,85 mmol) en DCM (30 ml) enfriado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (25 ml), se extrajo con DCM (2 × 25 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar metanosulfonato de (1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metilo (1,85 g, 72,9 %).

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,17 (s, 6H), 0,76 – 0,95 (m, 13H), 3,09 (s, 3H), 4,22 (s, 2H).

Intermedio 19: 4-Metilbencenosulfonato de (1-cianociclopropil)metilo

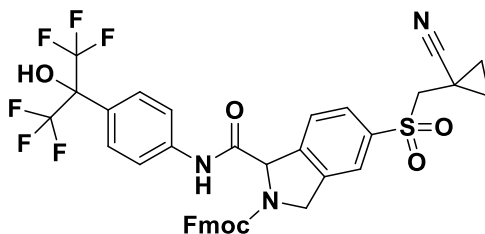


25 Se añadió Et₃N (8,97 ml, 64,36 mmol) a 1-(hidroximetil)ciclopropan-1-carbonitrilo (5 g, 51,48 mmol) y TsCl (11,78 g, 61,78 mmol) en DCM (100 ml) enfriado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con DCM (3 × 20 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color blanco.

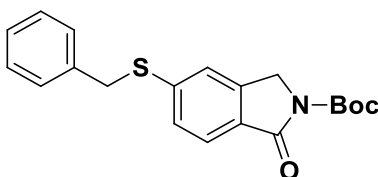
30 El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución de DCM del 0 al 100 % en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de (1-cianociclopropil)metilo (5,20 g, 40 %).

35 LC/MS: $m/z=252$ [M+H]⁺. ^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,09 (dd, $J=7,5, 5,7\text{Hz}$, 2H), 1,38 (dd, $J=7,5, 5,4\text{Hz}$, 2H), 2,48 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 7,40 (d, $J=8,1\text{Hz}$, 2H), 7,84 (d, $J=8,1\text{Hz}$, 2H).

Intermedio 20: 5-[[[(1-Cianociclopropil)metil]sulfonyl]-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilo



40 *Etapas 1: 5-(benciltio)1-oxoisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo*

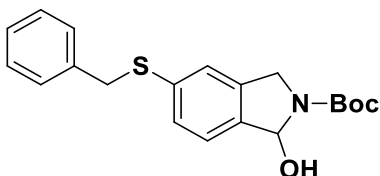


45 Se añadió (Boc)₂O (87,20 g, 400,00 mmol) a 5-(benciltio)isoindolin-1-ona (68,00 g, 266,7 mmol) y DMAP (48,80 g, 400 mmol) en MeCN (900 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente

durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cristalización en MeCN para proporcionar 5-(benciltio)-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (60,0 g, 63 %).

LC/MS: $m/z = 300$ $[M-tBu+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,50 (s, 9H), 4,37 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 7,25 – 7,64 (m, 8H).

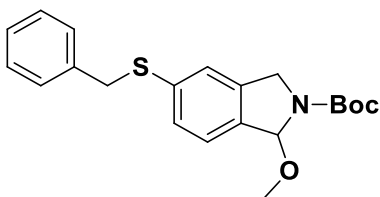
Etapa 2: 5-(benciltio)1-hidroxiisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo



Se añadió hidruro de litio y tri-*tert*-butoxialuminio (32,2 g, 126,60 mmol) a 5-(benciltio)-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (30 g, 84,40 mmol) en THF (750 ml) enfriado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (500 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar 5-(benciltio)-1-hidroxiisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (29,6 g, 98 %).

LC/MS: $m/z = 340$ $[M-OH]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,48 (s, 9H), 4,27 (s, 2H), 4,45 – 4,48 (m, 2H), 6,03 – 6,25 (m, 2H), 7,24 – 7,40 (m, 8H).

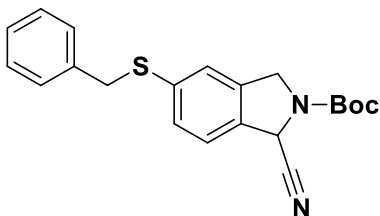
Etapa 3: 5-(benciltio)1-metoxiisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo



Se añadió óxido de plata (I) (77 g, 331,22 mmol) a 5-(benciltio)-1-hidroxiisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (29,6 g, 82,80 mmol) y MeI (31,1 ml, 496,83 mmol) en tolueno (650 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto 5-(benciltio)-1-metoxiisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (29,6 g, 96 %) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

LC/MS: $m/z = 340$ $[M-MeO]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros, 1:1) δ 1,47 (s, 9H), 3,14 (s, 3H), 4,27 (s, 2H), 4,44 – 4,57 (m, 2H), 6,14, 6,19 (s, 1H), 7,22 – 7,38 (m, 8H).

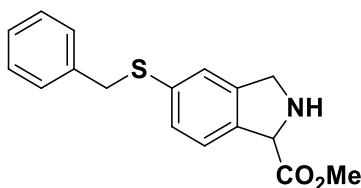
Etapa 4: 5-(benciltio)1-cianoisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo



Se añadió gota a gota $BF_3 \cdot Et_2O$ (15,15 ml, 119,52 mmol) a 5-(benciltio)-1-metoxiisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (29,6 g, 79,68 mmol) y trimetilsilanocarbonitrilo (11,86 g, 119,52 mmol) en DCM (600 ml) enfriado a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (5 ml), se extrajo con DCM (3 x 10 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color rojo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 5 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-(benciltio)-1-cianoisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (15,50 g, 53,1 %).

LC/MS: $m/z = 430$ $[M+Na+MeCN]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros, 1,1*:1) δ 1,49, 1,50* (s, 9H), 4,30 (s, 2H), 4,61*, 4,63 (s, 2H), 5,99, 6,00* (s, 1H), 7,22 – 7,47 (m, 8H).

Etapa 5: 5-(Benciltio)isoindolin-1-carboxilato de metilo

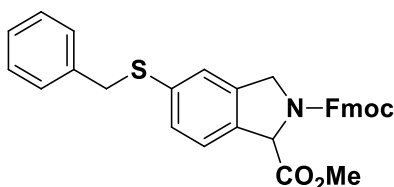


- 5 Se añadió lentamente cloruro de hidrógeno (12 N, 43 ml, 516,00 mmol) a 5-(benciltio)-1-cianoisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (19 g, 51,91 mmol) en MeOH (30 ml) enfriado a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se basificó con NaOH 2 M (200 ml), se extrajo con DCM (3 x 200 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 10 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-(benciltio)isoindolin-1-carboxilato de metilo (8,0 g, 51,5 %).

10 LC/MS: m/z= 300 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,65 (s, 3H), 4,02 – 4,24 (m, 4H), 4,89 (s, 1H), 7,18 – 7,37 (m, 8H).

15

Etapa 6: 1-Metil 5-(benciltio)isoindolin-1,2-dicarboxilato de 2-(9H-fluoren-9-il)metilo

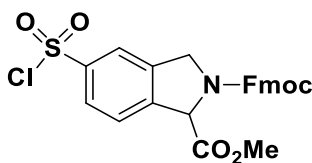


- 20 Se añadió K₂CO₃ (44,6 g, 322,83 mmol) a carbonoclorhidrato de (9H-fluoren-9-il)metilo (3,48 g, 13,45 mmol), 5-(benciltio)-1H-isoindol-1-carboxilato de metilo (4 g, 13,45 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (60,0 ml) a 0 °C al aire. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con agua (75 ml), se extrajo con DCM (3 x 75 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color negro. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 5 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-((9H-fluoren-9-il)metil)-1-metil-5-(benciltio)isoindolin-1,2-dicarboxilato (4,50 g, 64,1 %).

25 LC/MS: m/z= 522 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 1,1*:1) δ 3,59, 3,66* (s, 3H), 4,19 – 4,50 (m, 5H), 4,64 – 4,74 (m, 2H), 5,41, 5,48* (s, 1H), 7,21 – 7,93 (m, 16H).

30

Etapa 7: 1-metil 5-(clorosulfonil)isoindolin-1,2-dicarboxilato de 2-(9H-fluoren-9-il)metilo

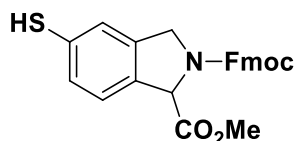


- 35 Se añadió ácido fórmico (60 ml, 1604,35 mmol) a 1-metil 5-(benciltio)isoindolin-1,2-dicarboxilato de 2-((9H-fluoren-9-il)metilo) (5,08 g, 9,74 mmol), NCS (6,50 g, 48,69 mmol) y cloruro sódico (2,85 g, 48,69 mmol) en DCM (140 ml) y agua (60 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con agua (150 ml), se extrajo con DCM (3 x 200 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 1-metil 5-(clorosulfonil)isoindolin-1,2-dicarboxilato de 2-((9H-fluoren-9-il)metilo) (4,40 g, 90 %). El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin una purificación adicional.

40

LC/MS: m/z= 498 [M+H]⁺.

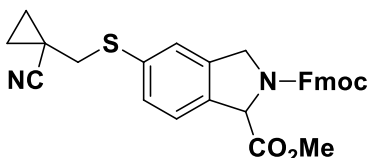
Etapa 8: 1-Metil 5-mercaptoisindolin-1,2-dicarboxilato de 2-(9H-fluoren-9-il)metilo



5 Se añadió Ph₃P (9,48 g, 36,15 mmol) a 1-metil 5-(clorosulfonil)isindolin-1,2-dicarboxilato de 2-((9H-fluoren-9-il)metilo) (6 g, 12,05 mmol) en DMF (18 ml) y DCM (180 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 30 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml), se extrajo con DCM (3 x 100 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida C-18, gradiente de elución de MeCN del 0 al 60 % en agua. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-metil 5-mercaptoisindolin-1,2-dicarboxilato de 2-((9H-fluoren-9-il)metilo) (1,6 g, 30,8 %).

15 LC/MS: m/z= 432 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros, 1,1*:1) δ 3,53, 3,55* (s, 1H), 3,67, 3,79* (s, 3H), 4,24, 4,36* (t, J=6,7Hz, 1H), 4,43 – 4,59 (m, 2H), 4,74 – 4,91 (m, 2H), 5,39 – 5,43, 5,52 – 5,56 (m, 1H), 7,18 – 7,25 (m, 2H), 7,28 – 7,48 (m, 5H), 7,55 – 7,72 (m, 2H), 7,76 – 7,82 (m, 2H).

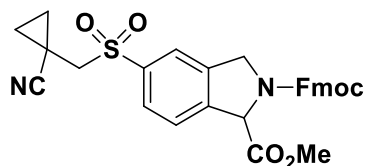
Etapa 9: 1-metil 5-((1-cianociclopropil)metil)isindolin-1,2-dicarboxilato de 2-(9H-fluoren-9-il)metilo



20 Se añadió K₂CO₃ (4,68 g, 14,37 mmol) a 1-metil 5-mercaptoisindolin-1,2-dicarboxilato de 2-((9H-fluoren-9-il)metilo) (3,1 g, 7,18 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (1-cianociclopropil)metilo (2,72 g, 10,78 mmol) en DMF (100 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml), se extrajo con DCM (3 x 125 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color blanco. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 25 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-metil 5-((1-cianociclopropil)metil)isindolin-1,2-dicarboxilato de 2-((9H-fluoren-9-il)metilo) (3,39 g, 92 %).

30 LC/MS: m/z= 511 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros, 1,1*:1) δ 0,89 – 0,93 (m, 2H), 1,29 – 1,34 (m, 2H), 3,07, 3,08* (s, 2H), 3,67, 3,81* (s, 3H), 4,22, 4,33* (t, J=6,7Hz, 1H), 4,39 – 4,60 (m, 2H), 4,74 – 4,94 (m, 2H), 5,40, 5,60* (s a, 1H), 7,29 – 7,47 (m, 7H), 7,54 – 7,71 (m, 2H), 7,74 – 7,83 (m, 2H).

Etapa 10: 1-metil 5-((1-cianociclopropil)metilsulfonil)isindolin-1,2-dicarboxilato de 2-(9H-fluoren-9-il)metilo

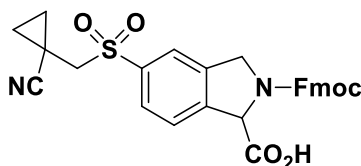


40 Se añadió mCPBA (3,44 g, 19,92 mmol) a 1-metil 5-((1-cianociclopropil)metil)isindolin-1,2-dicarboxilato de 2-((9H-fluoren-9-il)metilo) (3,39 g, 6,64 mmol) en DCM (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con NaHCO₃ saturado (100 ml), se extrajo con DCM (3 x 150 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color blanco. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 30 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-metil 5-((1-cianociclopropil)metil)sulfonil)isindolin-1,2-dicarboxilato de 2-((9H-fluoren-9-il)metilo) (3,20 g, 89 %).

45 LC/MS: m/z=543 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros, 1,1*:1) δ 1,19 – 1,27 (m, 2H), 1,39 – 1,49 (m, 2H), 3,22, 3,24* (s, 2H), 3,64, 3,79* (s, 3H), 4,22, 4,34* (t, J=6,7Hz, 1H), 4,42 – 4,65 (m, 2H), 4,79 – 5,03 (m, 2H), 5,51, 5,69* (s a, 1H), 7,28 – 7,49 (m, 4H), 7,53 – 7,85 (m, 5H), 7,90 – 8,02 (m, 2H).

50

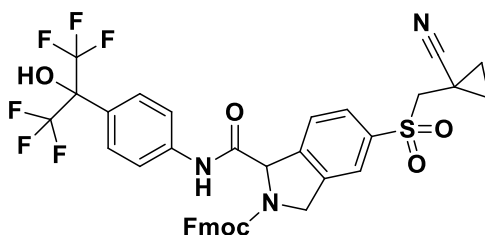
Etapla 11: Ácido 2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-5-((1-cianociclopropil)metilsulfonil)isoindolin-1-carboxílico



5 Se añadió yoduro de litio (0,740 g, 5,53 mmol) a 1-metil 5-(((1-cianociclopropil)metil)sulfonil)isoindolin-1,2-dicarboxilato de 2-((9H-fluoren-9-il)metilo) (3 g, 5,53 mmol) en EtOAc (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 70 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se trató con HCl 0,1 M (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color blanco. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 10 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar ácido 2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-5-(((1-cianociclopropil)metil)sulfonil)isoindolin-1-carboxílico (2,2 g, 75 %).

15 LC/MS: m/z=529 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,01 – 1,05 (m, 2H), 1,30 – 1,34 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,10 – 4,39 (m, 3H), 4,78 – 4,86 (m, 2H), 5,23 – 5,39 (m, 1H), 7,32 – 7,95 (m, 11H).

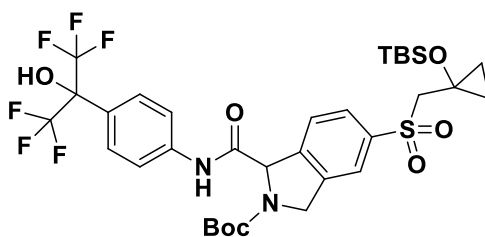
Etapla 12: 5-(((1-Cianociclopropil)metil)sulfonil)-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo



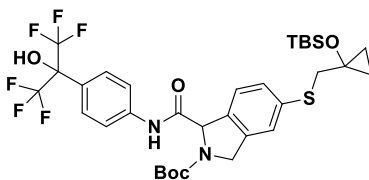
20 Se añadió DIPEA (0,991 ml, 5,68 mmol) a ácido 2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-5-(((1-cianociclopropil)metil)sulfonil)isoindolin-1-carboxílico (1 g, 1,89 mmol), 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (0,981 g, 3,78 mmol) y HATU (1,439 g, 3,78 mmol) en DCM (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con NH₄Cl saturado (20 ml), se extrajo con DCM (3 x 25 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 5-(((1-cianociclopropil)metil)sulfonil)-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]isoindolin-2-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (1,200 g, 82 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 LC/MS: m/z=770 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 – 1,07 (m, 2H), 1,29 – 1,34 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 4,15 – 4,39 (m, 3H), 4,93 – 5,05 (m, 2H), 5,75 – 5,85 (m, 1H), 6,95 – 8,08 (m, 15H), 8,67 (s, 1H), 10,86 – 10,92 (m, 1H).

Intermedio 21: 5-(((1-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]ciclopropil)metil)sulfonil)-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo



35 **Etapla 1:** 5-(((1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclopropil)metil)sulfonil)-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

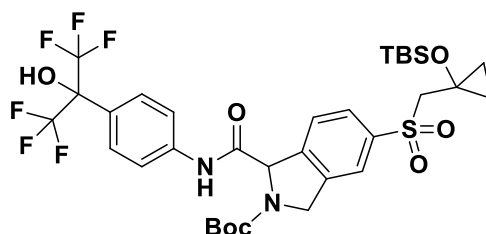


40

Se añadió metanosulfonato de (1-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metilo (1,8 g, 6,42 mmol) a 1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)-5-((3-metoxi-3-oxopropil)tio)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (2,7 g, 4,34 mmol) y 2-metilpropan-2-olato potásico (1,947 g, 17,35 mmol) en THF (70 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se trató con agua (75 ml), se extrajo con DCM (3 x 100 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color blanco. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 25 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-(((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metil)tio)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (2,60 g, 83 %).

LC/MS: m/z=721 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 1,5*:1) δ 0,10 (s, 6H), 0,61-0,68 (m, 2H), 0,72-0,77 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), 1,35*, 1,46 (s, 9H), 3,22, 3,23* (s, 2H), 4,54 – 4,77 (m, 2H), 5,39 – 5,49 (m, 1H), 7,21 – 7,43 (m, 3H), 7,56 – 7,77 (m, 4H), 8,61*, 8,63 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

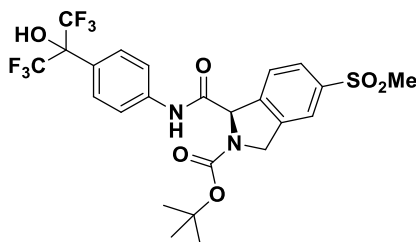
Etapla 2: 5-(((1-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)ciclopropil)metil)sulfonil)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo



Se añadió mCPBA (1,867 g, 10,82 mmol) a 5-(((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metil)tio)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (2,6 g, 3,61 mmol) en DCM (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con Na₂CO₃ saturado (50 ml), se extrajo con DCM (3 x 75 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color blanco. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 25 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-(((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metil)sulfonil)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (2,2 g, 81 %).

LC/MS: m/z=753 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 1,8*:1) δ -0,12, -0,08* (s, 6H), 0,61 (s, 9H), 0,66 – 0,79 (m, 4H), 1,37*, 1,48 (s, 9H), 3,45 – 3,65 (m, 2H), 4,66 – 4,90 (m, 2H), 5,60*, 5,62 (s a, 1H), 7,59 – 7,78 (m, 5H), 7,82 – 7,98 (m, 2H), 8,61*, 8,62 (s, 1H), 10,71 (s, 1H).

Intermedio 22: 1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)-5-(metilsulfonil)isoindolin-2-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo



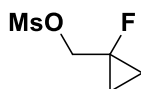
Un reactor de 2 l, equipado con un termómetro, se cargó con ácido (*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(metilsulfonil)isoindolin-1-carboxílico (110 g, 307,08 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió EtOAc (1000 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 min. Después, el recipiente se cargó con 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (84 g, 307,08 mmol), la mezcla resultante se enfrió a +10 °C y después se añadió piridina (27,3 ml, 337,79 mmol). La reacción se enfrió a +5 °C, y se añadió T3P (50 % en EtOAc, 274 ml, 460,62 mmol) a 5 °C durante 15 min. La temperatura se elevó a 13,3 °C durante la adición, y la solución resultante se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 20 minutos y se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a +5 °C, y se añadió una solución acuosa de ácido cítrico (1 N) seguido de 500 ml de EtOAc. La agitación continuó durante 15 min, después la agitación se detuvo y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso (1000 ml), y después dos veces con NaHCO₃ acuoso saturado (1000 ml), seguido de salmuera (1000 ml). La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida (temperatura del baño 32 °C). El material en bruto se disolvió en 550 ml de EtOH a ta, y se añadió lentamente gota a gota agua (440 ml) durante 15 min. Se añadieron cristales de siembra (20 mg), y la mezcla se dejó durante una noche a 20 °C. El precipitado se aisló por

purificación, se lavó con una mezcla 4:1 de H₂O/EtOH (220 ml), y se secó a alto vacío. El compuesto del título (132 g, cuantitativo) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

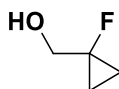
LC/MS: m/z= 581 [M-H]⁻, 583 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 1,9*:1) δ 1,34*, 1,46 (s, 9H), 3,20, 3,21* (s, 3H), 4,69 – 4,88 (m, 2H), 5,60*, 5,62 (s, 1H), 7,6 – 7,76 (m, 5H), 7,86 – 7,92 (m, 1H), 7,98, 8,01* (s, 1H), 8,68*, 8,69 (s, 1H), 10,76 (s, 1H).

Los cristales de siembra se obtuvieron a partir de 1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)-5-(metilsulfonyl)isoindolin-2-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (0,5 g, 0,86 mmol, preparado como se ha descrito anteriormente para la preparación a gran escala del intermedio 22). Este material se disolvió en etanol (2,5 ml). Se añadió agua (2 ml) hasta el punto justo en el que la mezcla se volvió turbia. Se produjo una cristalización espontánea después de aproximadamente 30 segundos, y se obtuvo 1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)-5-(metilsulfonyl)isoindolin-2-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo después de la filtración y el secado en forma de un sólido incoloro (0,38g, 76 %).

Intermedio 23: Metanosulfonato de (1-fluorociclopropil)metilo



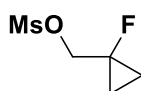
Etapa 1: (1-Fluorociclopropil)metanol



Se añadió gota a gota LiAlH₄ (0,912 g, 24,02 mmol) a ácido 1-fluorociclopropan-1-carboxílico (2,5 g, 24,02 mmol) en THF (1 ml) enfriado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con Na₂SO₄·10H₂O, se extrajo con Et₂O (3 x 20 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color amarillo pálido. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 20 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (1-fluorociclopropil)metanol (0,700 g, 32,3 %) en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,63 – 0,69 (m, 2H), 0,88 – 0,97 (m, 2H), 3,62 (dd, 2H), 5,00 (t, 1H).

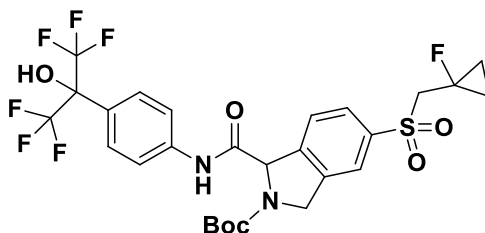
Etapa 2: Metanosulfonato de (1-fluorociclopropil)metilo



Se añadió Et₃N (0,464 ml, 3,33 mmol) a (1-fluorociclopropil)metanol (150 mg, 1,66 mmol) y MsCl (0,195 ml, 2,50 mmol) en DCM (2 ml) enfriado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml), se extrajo con DCM (3 x 5 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar metanosulfonato de (1-fluorociclopropil)metilo (250 mg, 89 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

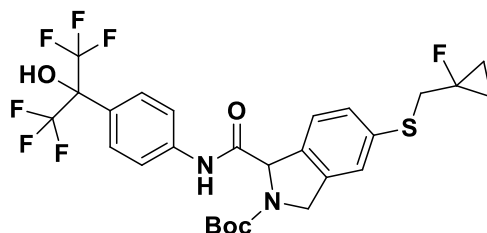
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,86 – 0,93 (m, 2H), 1,21 – 1,32 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 4,50 (d, 2H).

Intermedio 24: 5-(((1-fluorociclopropil)metil)sulfonyl)-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo



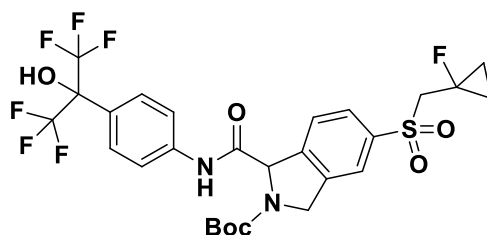
50

Etapa 1: 5-[[1-(1-fluorociclopropil)metil]sulfanil]-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo



5 Se añadió KO^tBu en THF (2,168 ml, 2,17 mmol) a 1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)-5-((3-metoxi-3-oxopropil)tio) isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (450 mg, 0,72 mmol) y metanosulfonato de (1-fluorociclopropil)metilo (243 mg, 1,45 mmol) en THF (10 ml) enfriado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 5-(((1-fluorociclopropil)metil)tio)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil) carbamoil)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 91 %) en forma de un aceite. LC/MS: m/z=609 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 1,6*:1) δ 0,70 – 0,78 (m, 2H), 0,99 – 1,14 (m, 2H), 1,35*, 1,47 (s, 9H), 3,51, 3,52* (d, 2H), 4,50 – 4,76 (m, 2H), 5,47*, 5,48 (s, 1H), 7,31 – 7,39 (m, 2H), 7,44 – 7,49 (m, 1H), 7,59 – 7,69 (m, 2H), 7,70 – 7,79 (m, 2H), 8,63*, 8,65 (s, 1H), 10,64 (s, 1H).

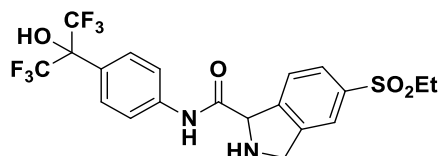
Etapa 2: 5-[[1-(1-fluorociclopropil)metil]sulfonil]-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo



20 Se añadió lentamente mCPBA (247 mg, 1,43 mmol) a 5-(((1-fluorociclopropil)metil)tio)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (290 mg, 0,48 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (15 ml), se extrajo con DCM (3 x 10 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 10 al 20 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-(((1-fluorociclopropil)metil)sulfonil)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 65,5 %) en forma de un sólido.

30 LC/MS: m/z=641 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 1,2*:1) δ 0,69 – 0,77 (m, 2H), 0,93 – 1,07 (m, 2H), 1,36*, 1,47 (s, 9H), 3,95 – 4,04 (m, 2H) 4,72 – 4,87 (m, 2H), 5,62*, 5,63 (s, 1H), 7,60 – 7,69 (m, 3H), 7,70 – 7,77 (m, 2H), 7,85 – 7,92 (m, 1H), 7,94 – 8,03 (m, 1H), 8,64*, 8,66 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

35 **Ejemplo 100:** 5-(Etilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



40 Se suspendió 5-(etilsulfonil)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)isoindolin-2-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (5,4 g, 7,51 mmol) en acetonitrilo (200 ml). Se añadió dietilamina (62,8 ml, 601,12 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en metanol. Esto se cargó sobre un cartucho Isolute™ SCX (previamente lavado abundantemente con metanol). Después, el SCX se lavó abundantemente con metanol y el producto eluyó con amoniaco 2 M en metanol.

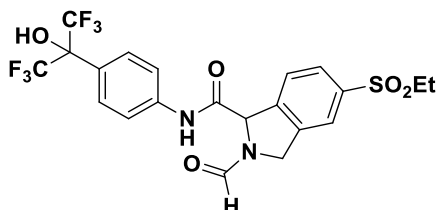
45 El amoniaco metanólico se eliminó al vacío para proporcionar 5-(etilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]isoindolin-1-carboxamida (3,20 g, 86 %).

Una muestra para cribado biológico se trituró con éter dietílico y el sólido obtenido se recogió por filtración y se lavó con éter.

5 HRMS: calculado para $(C_{20}H_{18}F_6N_2O_4S + H)^+$ 497,0970; observado: (ESI $[M+H]^+$) 497,0977.

1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,09 (t, 3H), 3,27 (c, 2H), 3,94 (s, 1H), 4,29 – 4,48 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,7 – 7,84 (m, 5H), 8,62 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).

10 **Ejemplo 101:** 5-(Etilsulfonyl)-2-formil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

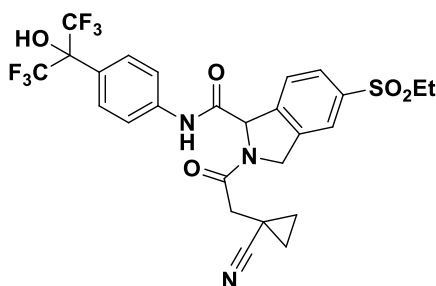


15 Se añadió T3P (50 % en EtOAc) (0,134 ml, 0,23 mmol) a una solución de 5-(etilsulfonyl)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]isoindolin-1-carboxamida (80 mg, 0,16 mmol), ácido fórmico (9,64 mg, 0,21 mmol) y trietilamina (0,045 ml, 0,32 mmol) en diclorometano (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y $NaHCO_3$ ac. sat. Las capas se separaron en un cartucho separador de fases y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 60 %-100 % en heptano. Se obtuvo 5-(etilsulfonyl)-2-formil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]isoindolin-1-carboxamida (67,0 mg, 79 %) en forma de un sólido.

20 HRMS: calculado para $(C_{21}H_{18}F_6N_2O_5S + H)^+$ 525,0919; observado: (ESI $[M+H]^+$) 525,0891. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros, 2*:1) δ 1,09, 1,10* (t, 3H), 3,27 – 3,31 (m, 2H), 4,74 – 4,91, 5,05 – 5,17* (m, 2H), 5,77*, 5,99 (s, 1H), 7,61 – 7,67 (m, 2H), 7,7 – 7,78 (m, 3H), 7,83 – 7,9 (m, 1H), 7,97 – 8,03 (m, 1H), 8,39, 8,48* (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,76*, 10,86 (s, 1H).

25 **Ejemplo 102:** 2-[(1-Cianociclopropil)acetil]-5-(etilsulfonyl)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

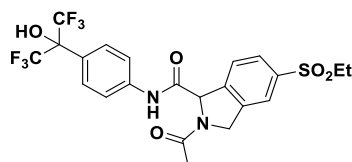
30



35 Usando el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 101, pero usando ácido 2-(1-cianociclopropil)acético, el compuesto del título (15,6 mg, 16 %) se obtuvo después de la purificación por RP-HPLC (condiciones cromatográficas: gradiente de ACN al 5-95 % en HCO_2H 0,1 M, pH3; columna: Waters Sunfire C18 ODB 5 μ 19 x 150 mm).

40 HRMS: calculado para $(C_{26}H_{23}F_6N_3O_5S + H)^+$ 604,1341; observado: (ESI $[M+H]^+$) 604,1368. 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros, 2*:1) δ 0,87 – 1,26* (m, 7H), 2,75 – 2,94, 3,01 – 3,12* (m, 2H), 3,27 – 3,32 (m, 2H), 4,97, 5,20* (s, 2H), 5,76 – 5,8 (m, 1H), 7,6 – 7,66 (m, 2H), 7,69 – 7,76 (m, 3H), 7,84 – 7,89 (m, 1H), 7,94 – 7,98 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,74*, 10,76 (s, 1H).

45 **Ejemplo 103:** 2-Acetil-5-(etilsulfonyl)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



45

Usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 101 pero ácido acético en lugar de ácido fórmico, el compuesto del título (1,0 g, 81 %) se obtuvo después de la purificación por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc del 50 % al 100 % en heptano.

5 HRMS: calculado para $(C_{22}H_{20}F_6N_2O_5S + H)^+$ 539,1075; observado: (ESI $[M+H]^+$) 539,1077. 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros, 4*:1) δ 1,09, 1,10* (t, 3H), 1,99, 2,15* (s, 3H), 3,27 – 3,32 (m, 2H), 4,77 – 4,91, 5 – 5,09* (m, 2H), 5,73*, 5,93 (s, 1H), 7,6 – 7,66 (m, 2H), 7,69 – 7,8 (m, 3H), 7,84 – 7,87 (m, 1H), 7,96*, 7,98 (s, 1H), 8,66*, 8,69 (s, 1H), 10,71*, 10,94 (s, 1H).

10 Los enantiómeros (1R) y (1S) de 2-acetil-5-(etilsulfonyl)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida (1230 mg) se separaron por un sistema de SFC preparativa equipado con una columna Chiralpak AS de EtOH 100 al 30 % en CO₂ (120 bar); flujo: 150 ml/min; el volumen de inyección era de 1 ml de una solución de etanol de 200 mg/ml.

15 Isómero 1 (pico 1): 624 mg, 99,9 % de e.e. por SFC quiral analítica (condiciones analíticas: columna Chiralpak AS, 150 x 4,6 mm, 3 μ m, 3,5 ml/min, EtOH al 35 % en CO₂, 120 bar, 40 °C). $[\alpha]_D^{589} +99^\circ$ (c = 1, CH₃CN).

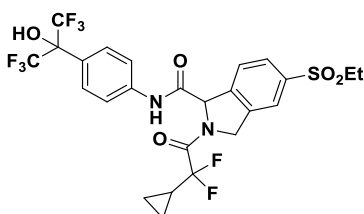
20 HRMS: calculado para $(C_{22}H_{20}F_6N_2O_5S + H)^+$ 539,1075; observado: (ESI $[M+H]^+$) 539,1082. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros, 4*:1) δ 1,10 (t, 3H), 1,99, 2,15* (s, 3H), 3,27 – 3,32 (m, 2H), 4,77 – 4,91*, 5 – 5,09 (m, 2H), 5,73*, 5,93 (s, 1H), 7,6 – 7,66 (m, 2H), 7,69 – 7,8 (m, 3H), 7,84 – 7,87 (m, 1H), 7,96*, 7,98 (s, 1H), 8,66*, 8,69 (s, 1H), 10,71*, 10,94 (s, 1H).

25 Isómero 2 (pico 2): 612 mg, 99,8 % de e.e. por SFC quiral analítica (condiciones analíticas: columna Chiralpak AS, 150 x 4,6 mm, 3 μ m, 3,5 ml/min, EtOH al 35 % en CO₂, 120 bar, 40 °C). $[\alpha]_D^{589} -100^\circ$ (c = 1, CH₃CN).

HRMS: calculado para $(C_{22}H_{20}F_6N_2O_5S + H)^+$ 539,1075; observado: (ESI $[M+H]^+$) 539,1077.

30 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros, 4*:1) δ 1,10 (t, 3H), 1,99, 2,15* (s, 3H), 3,27 – 3,32 (m, 2H), 4,77 – 4,91*, 5 – 5,09 (m, 2H), 5,73*, 5,93 (s, 1H), 7,6 – 7,66 (m, 2H), 7,69 – 7,8 (m, 3H), 7,84 – 7,87 (m, 1H), 7,96*, 7,98 (s, 1H), 8,66*, 8,69 (s, 1H), 10,71*, 10,94 (s, 1H).

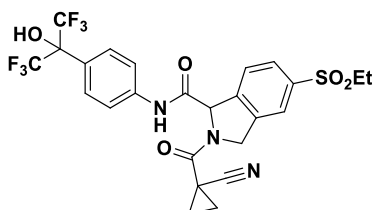
Ejemplo 104: 2-[Ciclopropil(difluoro)acetil]-5-(etilsulfonyl)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida



35 Usando el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 101, pero usando ácido 2-ciclopropil-2,2-difluoroacético, el compuesto del título (18,5 mg, 37,4 %) se obtuvo después de la purificación por RP-HPLC (condiciones cromatográficas: gradiente de ACN al 5-95 % en HCO₂H 0,1 M, pH3; columna: Waters Sunfire C18 ODB 5 μ 19 x 150 mm).

40 HRMS: calculado para $(C_{25}H_{22}F_8N_2O_5S + H)^+$ 615,1200; observado: (ESI $[M+H]^+$) 615,1200. 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros, 5*:1) δ 0,55 – 0,8 (m, 4H), 1,09, 1,10* (t, 3H), 1,69 – 1,82 (m, 1H), 3,29 (c, 2H), 4,92 – 5,1, 5,18 – 5,29* (m, 2H), 5,91*, 6,17 (s, 1H), 7,61 – 7,83 (m, 5H), 7,86 – 7,89 (m, 1H), 7,99*, 8,02 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,90, 10,96* (s, 1H).

Ejemplo 105: 2-[(1-Cianociclopropil)carbonil]-5-(etilsulfonyl)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida



50 Usando el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 101, pero usando ácido 1-cianociclopropanocarboxílico, el

compuesto del título (25,2 mg, 70,7 %) se obtuvo después de la purificación por SFC preparativa (condiciones cromatográficas: MeOH/NH₃ 20 mM; columna: Phenomenex Luna Hilic 5 μ 30 x 250 mm).

HRMS: calculado para (C₂₅H₂₁F₆N₃O₅S + H)⁺ 590,1184; observado: (ESI [M+H]⁺) 590,1232. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 6:1, solamente se indican los datos para el rotámero principal) δ 1,11 (t, 3H), 1,53 – 1,64 (m, 2H), 1,66 – 1,76 (m, 2H), 3,30 (c, 2H), 5,35 – 5,4 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 7,61 – 7,67 (m, 2H), 7,7 – 7,76 (m, 3H), 7,87 – 8 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ejemplos 106-117

Los Ejemplos 106-117 (Tabla 1) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores.

Ejemplo 106: 5-(Etilsulfonyl)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 107: 5-(Etilsulfonyl)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-hidroxiciclopropil)acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 108: 5-(Etilsulfonyl)-2-(3-fluoropropanoil)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 109: 2-(Ciclobutilacetil)-5-(etilsulfonyl)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 110: 5-(Etilsulfonyl)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(oxetan-2-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 111: 2-(3-Cianopropanoil)-5-(etilsulfonyl)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 112: 5-(Etilsulfonyl)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 113: 5-(Etilsulfonyl)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(tetrahidrofuran-3-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 114: 5-(Etilsulfonyl)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 115: 2-[[1-(Dimetilamino)ciclopropil]acetil]-5-(etilsulfonyl)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida

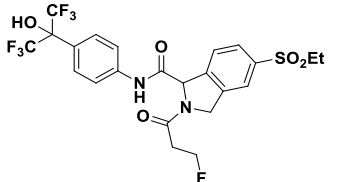
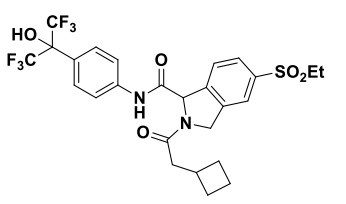
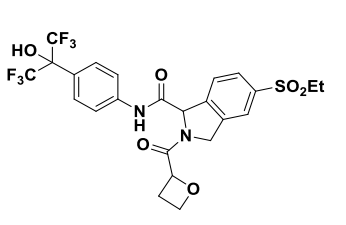
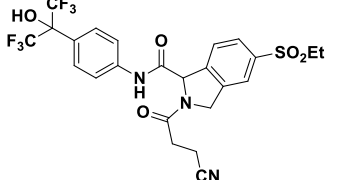
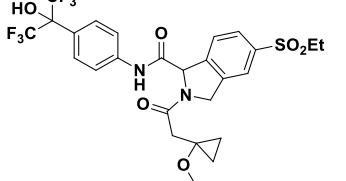
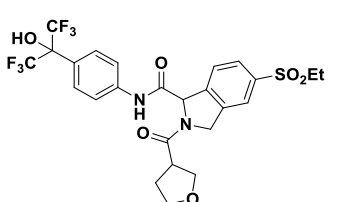
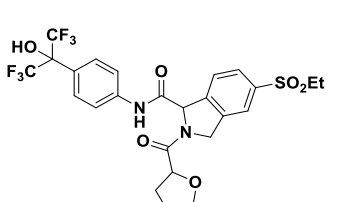
Ejemplo 116: 2-(Cianoacetil)-5-(etilsulfonyl)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 117: 5-(Etilsulfonyl)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[[1-(hidroximetil)ciclopropil]carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida

Tabla 1

Ejemplo N.º	Estructura	RMN + MS
106		HRMS: calculado para (C ₂₅ H ₂₆ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 597,1494; observado (ESI [M+H] ⁺) 597,1484. ¹ H RMN (500 MHz DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros, 5*:1) δ 1,10 (t, 3H), 1,22, 1,26* (s, 6H), 2,52 – 2,64 (m, 2H), 3,27 – 3,31 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,82 – 4,96, 5,08 – 5,19* (m, 2H), 5,78*, 6,10 (s, 1H), 7,6 – 7,67 (m, 2H), 7,7 – 7,81 (m, 3H), 7,84 – 7,88 (m, 1H), 7,95*, 7,98 (s, 1H), 8,65*, 8,67 (s, 1H), 10,66*, 10,97 (s, 1H).
107		HRMS: calculado para (C ₂₅ H ₂₄ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 595,1337; observado (ESI [M+H] ⁺) 595,1337. ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros, 5*:1) δ 0,53 – 0,63 (m, 4H), 1,09, 1,10 (t, 3H), 2,6 – 2,67 (m, 1H), 2,78 – 2,88 (m, 1H), 3,30 (c, 2H), 4,79 – 4,99, 5,12* (m, 2H), 5,35*, 5,36 (s, 1H), 5,77*, 6,08 (s, 1H), 7,55 – 7,68 (m, 2H), 7,7 – 7,83 (m, 3H), 7,83 – 7,88 (m, 1H), 7,96*, 7,99 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,69*, 10,94 (s, 1H).

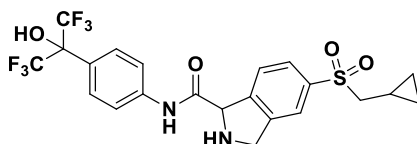
(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura	RMN + MS
108		<p>HRMS: calculado para (C₂₃H₂₁F₇N₂O₅S +H)⁺ 571,1138; observado (ESI [M+H]⁺) 511,1130.</p> <p>¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 4*:1) δ 1,09, 1,10* (t, 3H), 2,83 – 3,05 (m, 2H), 3,28 – 3,32 (m, 2H), 4,66 – 4,78 (m, 2H), 4,81 – 4,97, 5,04-5,11* (m, 2H), 5,77*, 5,98 (s, 1H), 7,6 – 7,67 (m, 2H), 7,7 – 7,82 (m, 3H), 7,84 – 7,88 (m, 1H), 7,96*, 7,99 (s, 1H), 8,69*, 8,71 (s, 1H), 10,76*, 10,97 (s, 1H).</p>
109		<p>HRMS: calculado para (C₂₆H₂₆F₆N₂O₅S +H)⁺ 593,1545; observado (ESI [M+H]⁺) 593,1556.</p> <p>¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 4*:1) δ 1,09, 1,10* (t, 3H), 1,55 – 1,75 (m, 2H), 1,77 – 1,89 (m, 2H), 2 – 2,25 (m, 2H), 2,59 (d, 2H), 2,6 – 2,71 (m, 1H), 3,26 – 3,32 (m, 2H), 4,72 – 4,93, 4,99 – 5,07* (m, 2H), 5,72*, 5,94 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,68 – 7,8 (m, 3H), 7,82 – 7,87 (m, 1H), 7,94*, 7,97 (s, 1H), 8,68 (s a, 1H), 10,70*, 10,94 (s, 1H).</p>
110		<p>HRMS: calculado para (C₂₄H₂₂F₆N₂O₆S +H)⁺ 581,1181; observado (ESI [M+H]⁺) 581,1161.</p> <p>Mezcla de diastereómeros y rotámeros; solamente se indica el diastereómero/rotámero principal:</p> <p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,10 (t, 3H), 2,71 – 2,85 (m, 1H), 2,85 – 2,99 (m, 1H), 3,25 – 3,3 (m, 2H), 4,46 – 4,54 (m, 1H), 4,6 – 4,68 (m, 1H), 4,83 – 4,91 (m, 1H), 4,99 – 5,06 (m, 1H), 5,42 – 5,54 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 7,59 – 7,66 (m, 2H), 7,71 – 7,81 (m, 3H), 7,84 – 7,88 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,81 (s, 1H).</p>
111		<p>HRMS: calculado para (C₂₄H₂₁F₆N₃O₅S +H)⁺ 578,1184; observado (ESI [M+H]⁺) 578,1190.</p> <p>¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 5*:1) δ 1,09, 1,10* (t, 3H), 2,67 – 2,71 (m, 2H), 2,82 – 2,97 (m, 2H), 3,31 (c, 2H), 4,81 – 4,98, 5,02 – 5,07* (m, 2H), 5,77*, 5,96 (s, 1H), 7,59 – 7,67 (m, 2H), 7,7 – 7,82 (m, 3H), 7,83 – 7,88 (m, 1H), 7,97*, 8,00 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,75*, 10,96 (s, 1H).</p>
112		<p>HRMS: calculado para (C₂₆H₂₆F₆N₂O₆S +H)⁺ 609,1494; observado (ESI [M+H]⁺) 609,1484.</p> <p>¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 6*:1) δ 0,54 – 0,79 (m, 4H), 1,09, 1,10 (t, 3H), 2,75 – 2,92 (m, 2H), 3,14, 3,24* (s, 3H), 3,30 (c, 2H), 4,77 – 4,96, 5,07 – 5,18* (m, 2H), 5,75*, 6,01 (s, 1H), 7,6 – 7,67 (m, 2H), 7,68 – 7,82 (m, 3H), 7,84-7,88 (m, 1H), 7,97*, 7,99 (s, 1H), 8,66 (s a, 1H), 10,74*, 10,98 (s, 1H).</p>
113		<p>HRMS: calculado para (C₂₅H₂₄F₆N₂O₆S +H)⁺ 595,1337; observado (ESI [M+H]⁺) 595,1331.</p> <p>Mezcla de diastereómeros y rotámeros; solamente se indica el diastereómero/rotámero principal:</p> <p>¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 – 1,13 (m, 3H), 1,95 – 2,24 (m, 2H), 3,27 – 3,32 (m, 2H), 3,42 – 3,45 (m, 1H), 3,63 – 3,83 (m, 4H), 5,04 – 5,16 (m, 2H), 5,74 – 5,79 (m, 1H), 7,58 – 7,68 (m, 2H), 7,69 – 7,81 (m, 3H), 7,84 – 7,88 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,73 – 10,8 (m, 1H).</p>
114		<p>HRMS: calculado para (C₂₅H₂₄F₆N₂O₆S +H)⁺ 595,1337; observado (ESI [M+H]⁺) 595,1349.</p> <p>Mezcla de diastereómeros y rotámeros; solamente se indica el diastereómero/rotámero principal:</p> <p>¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 – 1,15 (m, 3H), 1,72 – 2,24 (m, 4H), 3,22 – 3,31 (m, 2H), 3,75 – 3,89 (m, 2H), 4,66 – 4,79 (m, 1H), 5,04 – 5,24 (m, 2H), 5,75 – 5,81 (m, 1H), 7,6 – 7,65 (m, 2H), 7,68 – 7,76 (m, 3H), 7,84 – 7,88 (m, 1H), 7,93 – 7,96 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,76 – 10,81 (m, 1H).</p>

(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura	RMN + MS
115		HRMS: calculado para (C ₂₇ H ₂₉ F ₆ N ₃ O ₅ S +H) ⁺ 622,1810; observado: 622,1790. ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros, 7*:1) δ 0,41 – 0,68 (m, 4H), 1,09, 1,10* (t, 3H), 2,20, 2,32* (s, 6H), 2,58 – 2,63 (m, 1H), 2,79 – 2,87 (m, 1H), 3,29 (c, 2H), 4,74 – 4,93, 5,06 – 5,18* (m, 2H), 5,72*, 5,97 (s, 1H), 7,59 – 7,77 (m, 5H), 7,82 – 7,88 (m, 1H), 7,98, 7,99* (s, 1H), 8,69* 8,72 (s, 1H), 10,79*, 11,01 (s, 1H).
116		HRMS: calculado para (C ₂₃ H ₁₉ F ₆ N ₃ O ₅ S +H) ⁺ 564,1028; observado (ESI [M+H] ⁺) 564,1046. ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros, 6*:1, solamente se indica el rotámero principal) δ 1,10 (m, 3H), 3,30 (c, 2H), 4,15 - 4,3 (m, 2H), 4,96 - 5,08 (m, 2H), 5,78 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,7 - 7,75 (m, 3H), 7,86 - 7,89 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,81 (s, 1H).
117		HRMS: calculado para (C ₂₅ H ₂₄ F ₆ N ₂ O ₆ S +H) ⁺ 595,1337; observado (ESI [M+H] ⁺) 595,1354. ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros, 9:1, solamente se indica el rotámero principal) δ 0,69 - 0,76 (m, 1H), 0,79 - 0,83 (m, 1H), 0,85 - 0,9 (m, 1H), 0,93 - 0,98 (m, 1H), 1,10 (t, 3H), 3,29 (c, 2H), 3,59 (dd, 1H), 3,71 (dd, 1H), 5,04 (t, 1H), 5,21 (d, 1H), 5,32 (d, 1H), 5,78 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,68 - 7,74 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,63 (s, 1H).

Ejemplo 200: 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida



5

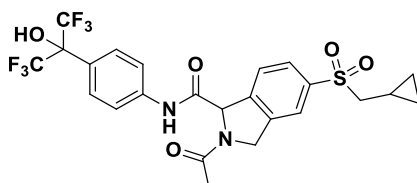
Se disolvió 5-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-1-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilo (3,2 g, 4,30 mmol) en acetonitrilo (140 ml). Se añadió dietilamina (35,9 ml, 343,76 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en metanol. Esto se cargó sobre Isolute™ SCX (previamente lavado abundantemente con metanol). La resina se lavó abundantemente con metanol y después el producto se eluyó con amoniaco 2 M en metanol. El amoniaco metanólico se eliminó al vacío para proporcionar 5-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]isoindolin-1-carboxamida (1,918 g, 85 %).

Una muestra purificada para el cribado biológico se obtuvo después de la purificación por RP-HPLC (condiciones cromatográficas: gradiente de ACN al 5-95 % en NH₃ al 0,2 %, pH 10; columna: Waters Xbridge, C18 5 μ ODB 19 x 150 mm).

HRMS: calculado para (C₂₂H₂₀F₆N₂O₄S +H)⁺ 523,1126; observado: (ESI [M+H]⁺) 523,1105. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 0,05 – 0,15 (m, 2H), 0,42 – 0,47 (m, 2H), 0,77 – 0,84 (m, 1H), 3,20 – 3,27 (m, 2H), 3,96 (s, 1H), 4,28 – 4,43 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,75 – 7,85 (m, 4H), 8,65 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).

Ejemplo 201: 2-Acetil-5-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida

25



Se disolvió 5-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-

1-carboxamida (300 mg, 0,57 mmol) en DCM (15 ml) y a esto se le añadieron trietilamina (0,160 ml, 1,15 mmol) y ácido acético (0,036 ml, 0,63 mmol) seguido de T3P (50 % en EtOAc, 0,479 ml, 0,80 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua, las capas se separaron usando un cartucho separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El compuesto se purificó por RP-HPLC (condiciones cromatográficas: gradiente de ACN al 5-95 % en HCO₂H 0,1 M, pH3; columna: Waters Sunfire C18 ODB 5 μ 19 x 150 mm) para dar 2-acetil-5-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida (189 mg, 58,3 %).

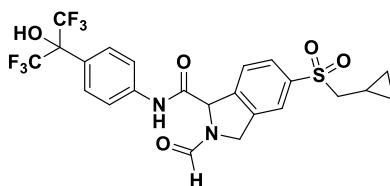
HRMS: calculado para (C₂₄H₂₂F₆N₂O₅S + H)⁺ 565,1232; observado: (ESI [M+H]⁺) 565,1252. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 4*:1) δ 0,02 – 0,18 (m, 2H), 0,41 – 0,52 (m, 2H), 0,77 – 0,88 (m, 1H), 1,99*, 2,15 (s, 3H), 3,21 – 3,31 (m, 2H), 4,76 – 4,92, 4,98 – 5,1* (m, 2H), 5,73*, 5,93 (s, 1H), 7,6 – 7,66 (m, 2H), 7,68 – 7,79 (m, 3H), 7,85 – 7,88 (m, 1H), 7,96*, 7,99 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,70*, 10,94 (s, 1H).

Los enantiómeros (1*R*) y (1*S*) de 2-Acetil-5-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida (120 mg) se separaron mediante un sistema de SFC preparativa equipado con una columna Chiralpak IB de IPA al 30 % en CO₂ (120 bar); flujo: 80 ml/min; el volumen de inyección fue de 1 ml de una solución de etanol de 30 mg/ml.

Isómero 1 (pico 1) 41 mg, 95,4 % de e.e. por SFC quiral analítica (condiciones analíticas: columna Chiralpak IB, 150 x 4,6 mm, 3 μm, 3,5 ml/min, IPA al 30 % en CO₂, 120 bar, 40 °C). HRMS: calculado para (C₂₄H₂₂F₆N₂O₅S + H)⁺ 565,1232; observado: (ESI [M+H]⁺) 565,1234. ¹H RMN (500 MHz, MeOD, mezcla de rotámeros, 4*:1) δ 0,1 – 0,18 (m, 2H), 0,47 – 0,56 (m, 2H), 0,9 – 1,01 (m, 1H), 2,14, 2,27* (s, 3H), 3,11 – 3,21 (m, 2H), 4,96 – 5,22 (m, 2H), 5,81*, 5,91 (s, 1H), 7,65 – 7,77 (m, 5H), 7,9 – 7,95 (m, 1H), 8,01 (s, 1H).

Isómero 2 (pico 2) 41 mg, 87,3 % de e.e. por SFC quiral analítica (condiciones analíticas: columna Chiralpak IB, 150 x 4,6 mm, 3 μm, 3,5 ml/min, IPA al 30 % en CO₂, 120 bar, 40 °C). HRMS: calculado para (C₂₄H₂₂F₆N₂O₅S + H)⁺ 565,1232; observado: (ESI [M+H]⁺) 565,1250. ¹H RMN (500 MHz, MeOD, mezcla de rotámeros, 4*:1) δ 0,1 – 0,18 (m, 2H), 0,47 – 0,56 (m, 2H), 0,9 – 1,01 (m, 1H), 2,14, 2,27* (s, 3H), 3,1 – 3,21 (m, 2H), 4,96 – 5,22 (m, 2H), 5,81*, 5,91 (s, 1H), 7,65 – 7,77 (m, 5H), 7,9 – 7,95 (m, 1H), 8,01 (s, 1H).

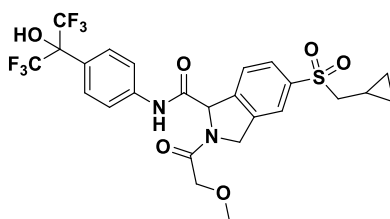
Ejemplo 202: 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-2-formil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



Se fabricó usando el mismo procedimiento que en Ejemplo 201 pero usando ácido fórmico en lugar de ácido acético. El compuesto del título (52 mg, mg, 70,5 %) se obtuvo después de la purificación por RP-HPLC (condiciones cromatográficas: gradiente de ACN al 5-95 % en HCO₂H 0,1 M, pH3; columna: Waters Sunfire C18 ODB 5 μ 19 x 150 mm).

HRMS: calculado para (C₂₃H₂₀F₆N₂O₅S + H)⁺ 551,1075; observado: (ESI [M+H]⁺) 551,1089. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 2*:1) δ 0,07 – 0,17 (m, 2H), 0,4 – 0,49 (m, 2H), 0,77 – 0,88 (m, 1H), 3,2 – 3,31 (m, 2H), 4,72 – 4,93, 5,02 – 5,18* (m, 2H), 5,77*, 5,99 (s, 1H), 7,6 – 7,67 (m, 2H), 7,71 – 7,86 (m, 3H), 7,86 – 7,9 (m, 1H), 7,96, 8,00* (s, 1H), 8,38, 8,48* (m, 1H), 8,67*, 8,68 (s, 1H), 10,76*, 10,86 (s, 1H).

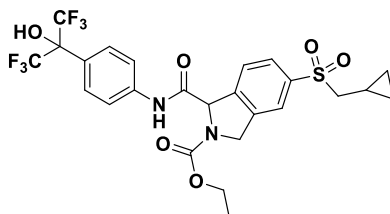
Ejemplo 203: 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(metoxiacetil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



Se fabricó usando el mismo procedimiento que en Ejemplo 201 pero usando ácido 2-metoxiacético en lugar de ácido acético. El compuesto del título (43,1 mg, 54 %) se obtuvo después de la purificación por SFC preparativa (condiciones cromatográficas: MeOH/NH₃ 20 mM, EP; columna: Waters BEH 2-EP 5 μm 30 x 250 mm).

HRMS: calculado para (C₂₅H₂₄F₆N₂O₆S + H)⁺ 595,1337; observado: (ESI [M+H]⁺) 595,1380. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 4*:1) δ 0,05 – 0,18 (m, 2H), 0,37 – 0,51 (m, 2H), 0,68 – 0,88 (m, 1H), 3,18 – 3,32 (m, 5H), 3,93 – 4,12, 4,17 – 4,3* (m, 2H), 4,81 – 5,05 (m, 2H), 5,80*, 5,99 (s, 1H), 7,62 – 7,65 (m, 2H), 7,7 – 7,79 (m, 3H), 7,85 – 7,89 (m, 1H), 7,97*, 8,00 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,76*, 10,86 (s, 1H).

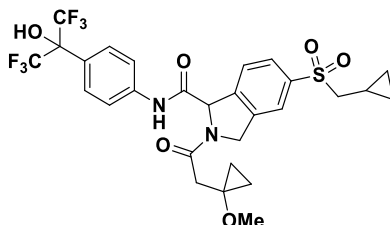
Ejemplo 204: 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonyl]-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de etilo



Se añadió carbonoclorhidrato de etilo (5,19 mg, 0,05 mmol) en acetonitrilo (0,25 ml) a 5-((ciclopropilmetil)sulfonyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)isoindolin-1-carboxamida (25 mg, 0,05 mmol) y DIPEA (0,025 ml, 0,14 mmol) en acetonitrilo (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El acetonitrilo se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre DCM y agua. Las capas se separaron en un cartucho separador de fases y la capa orgánica se concentró al vacío. La purificación por SFC preparativa (condiciones cromatográficas: MeOH/NH₃ 20 mM; columna: Waters Waters BEH 2-EP 5 μm 30 x 250 mm) dio el compuesto del título (12,0 mg, 42,2 %). HRMS: calculado para (C₂₅H₂₄F₆N₂O₆S + H)⁺ 595,1337; observado: (ESI [M+H]⁺) 595,1340.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 1:1) δ 0,04 – 0,16 (m, 2H), 0,39 – 0,53 (m, 2H), 0,77 – 0,88 (m, 1H), 1,10, 1,26 (t, 3H), 3,19 – 3,31 (m, 2H), 4,01 – 4,19 (m, 2H), 4,78 – 4,92 (m, 2H), 5,64 – 5,7 (m, 1H), 7,6 – 7,75 (m, 5H), 7,83 – 7,88 (m, 1H), 7,96, 7,98 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,76, 10,78 (s, 1H).

Ejemplo 205: 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonyl]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



Se fabricó usando el mismo procedimiento que en Ejemplo 201 pero usando ácido 2-(1-metoxiciclopropil)acético en lugar de ácido acético. El compuesto del título (21,2 mg, 23,3 %) se obtuvo después de la purificación por RP-HPLC (condiciones cromatográficas: gradiente de ACN al 5-95 % en HCO₂H 0,1 M, pH3; columna: Waters Sunfire C18 ODB 5 μm 19 x 150 mm).

HRMS: calculado para (C₂₈H₂₈F₆N₂O₆S + H)⁺ 635,1650; observado: (ESI [M+H]⁺) 635,1699. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 6*:1) δ 0,09 – 0,15 (m, 2H), 0,41 – 0,48 (m, 2H), 0,56 – 0,77 (m, 4H), 0,79 – 0,87 (m, 1H), 2,76 – 2,92 (m, 2H), 3,14, 3,24* (s, 3H), 3,25 – 3,31 (m, 2H), 4,8 – 4,96, 5,08 – 5,18* (m, 2H), 5,76*, 6,01 (s, 1H), 7,6 – 7,67 (m, 2H), 7,68 – 7,81 (m, 3H), 7,85 – 7,89 (m, 1H), 7,98*, 7,99 (s, 1H), 8,66*, 8,69 (s, 1H), 10,73*, 10,96 (s, 1H).

Ejemplos 206-214

Los Ejemplos 206-214 (Tabla 2) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores.

Ejemplo 206: 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonyl]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-hidroxiciclopropil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 207: 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonyl]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 208: 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonyl]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 209: 2-[(1-Cianociclopropil)carbonil]-5-[(ciclopropilmetil)sulfonyl]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

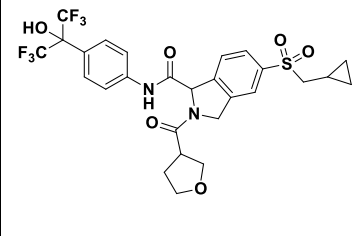
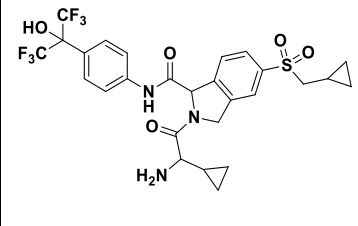
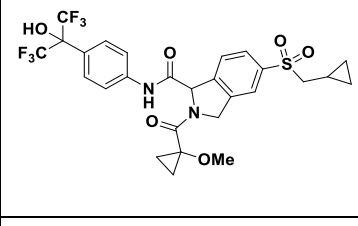
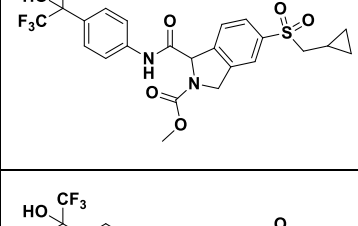
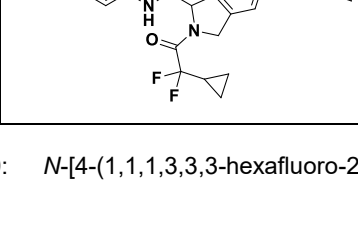
Ejemplo 210: 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonyl]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-

(tetrahidrofuran-3-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida**Ejemplo 211:** 2-[Amino(ciclopropil)acetil]-5-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida**Ejemplo 212:** 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida**Ejemplo 213:** 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-1-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de metilo**Ejemplo 214:** 2-[Ciclopropil(difluoro)acetil]-5-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Tabla 2

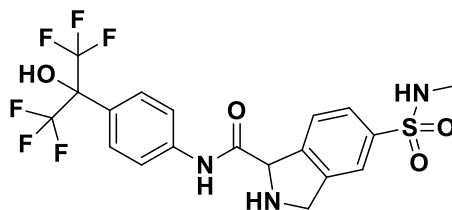
Ejemplo N.º	Estructura	RMN + MS
206		HRMS: calculado para (C ₂₇ H ₂₆ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 621,1494; observado (ESI [M+H] ⁺) 621,1501. ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros, 5*:1) δ 0,07 – 0,14 (m, 2H), 0,4 – 0,49 (m, 2H), 0,53 – 0,64 (m, 4H), 0,79 – 0,88 (m, 1H), 2,57 – 2,66 (m, 1H), 2,79 – 2,89 (m, 1H), 3,22 – 3,32 (m, 2H), 4,77 – 4,99, 5,05 – 5,18* (m, 2H), 5,34*, 5,38 (s, 1H), 5,77*, 6,08 (s, 1H), 7,59 – 7,67 (m, 2H), 7,68 – 7,81 (m, 3H), 7,86 – 7,89 (m, 1H), 7,96*, 7,99 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,68*, 10,96 (s, 1H).
207		HRMS: calculado para (C ₂₇ H ₂₈ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 623,1650; observado (ESI [M+H] ⁺) 623,1656. ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros, 6:1, solamente se indican los datos para el rotámero principal) δ 0,09 – 0,15 (m, 2H), 0,39 – 0,49 (m, 2H), 0,75 – 0,88 (m, 1H), 1,26 (s, 6H), 2,55 – 2,61 (m, 2H), 3,21 – 3,3 (m, 2H), 5 – 5,18 (m, 2H), 5,77 (s, 1H), 7,58 – 7,67 (m, 2H), 7,68 – 7,8 (m, 3H), 7,83 – 7,89 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,66 (s, 1H).
208		HRMS: calculado para (C ₂₇ H ₂₆ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 621,1494; observado (ESI [M+H] ⁺) 621,1505. Mezcla de diastereómeros y rotámeros; solamente se indica el diastereómero/rotámero principal: ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,1 – 0,14 (m, 2H), 0,42 – 0,49 (m, 2H), 0,75 – 0,88 (m, 1H), 1,72 – 2,23 (m, 4H), 3,2 – 3,3 (m, 2H), 3,62 – 3,88 (m, 2H), 4,68 – 4,78 (m, 1H), 5,01 – 5,22 (m, 2H), 5,74 – 5,8 (m, 1H), 7,6 – 7,65 (m, 2H), 7,68 – 7,81 (m, 3H), 7,83 – 7,88 (m, 1H), 7,94 – 8,01 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,76 – 10,81 (m, 1H).
209		HRMS: calculado para (C ₂₇ H ₂₃ F ₆ N ₃ O ₅ S + H) ⁺ 616,1341,1545; observado (ESI [M+H] ⁺) 616,1346. ¹ H RMN (600 MHz, mezcla de rotámeros, 6:1, solamente se indican los datos para el rotámero principal) δ 0,05 – 0,15 (m, 2H), 0,35 – 0,51 (m, 2H), 0,74 – 0,88 (m, 1H), 1,49 – 1,82 (m, 4H), 3,18 – 3,32 (m, 2H), 5,33 – 5,4 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 7,59 – 7,68 (m, 2H), 7,69 – 7,77 (m, 3H), 7,88 – 8,02 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,87 (s, 1H).

(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura	RMN + MS
210		HRMS: calculado para (C ₂₇ H ₂₆ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 621,1494; observado (ESI [M+H] ⁺) 621,1490. Mezcla de diastereómeros y rotámeros; solamente se indica el diastereómero/rotámero principal: ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,06 – 0,17 (m, 2H), 0,41 – 0,5 (m, 2H), 0,76 – 0,86 (m, 1H), 1,95 – 2,24 (m, 2H), 3,2 – 3,31 (m, 2H), 3,42 – 3,45 (m, 1H), 3,62 – 3,84 (m, 4H), 5 – 5,25 (m, 2H), 5,65 – 5,83 (m, 1H), 7,6 – 7,67 (m, 2H), 7,69 – 7,75 (m, 3H), 7,86 – 7,89 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,61 – 10,86 (m, 1H).
211		HRMS: calculado para (C ₂₇ H ₂₇ F ₆ N ₃ O ₅ S + H) ⁺ 620,1653; observado (ESI [M+H] ⁺) 620,1654. Mezcla de diastereómeros y rotámeros; solamente se indica el diastereómero/rotámero principal: ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,08 – 0,16 (m, 2H), 0,23 – 0,53 (m, 6H), 0,77 – 0,87 (m, 1H), 1,05 – 1,14 (m, 1H), 3,2 – 3,31 (m, 3H), 5,02 – 5,24 (m, 2H), 5,73 – 5,82 (m, 1H), 7,6 – 7,66 (m, 2H), 7,67 – 7,82 (m, 3H), 7,85 – 7,89 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,6 – 10,83 (m, 1H).
212		HRMS: calculado para (C ₂₇ H ₂₆ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 621,1494; observado (ESI [M+H] ⁺) 621,1524. ¹ H RMN (600 MHz, mezcla de rotámeros, 2*:1) δ 0,1 – 0,17 (m, 2H), 0,43 – 0,5 (m, 2H), 0,77 – 0,86 (m, 1H), 0,87 – 1,19 (m, 4H), 3,2 – 3,32 (m, 2H), 3,16, 3,35* (s, 3H), 4,8 – 5,03, 5,19 – 5,28* (m, 2H), 5,89*, 6,21 (s, 1H), 7,59 – 7,66 (m, 2H), 7,69 – 7,82 (m, 3H), 7,85 – 7,89 (m, 1H), 7,99, 8,01* (s, 1H), 8,65, 8,67* (s, 1H), 10,79, 10,87* (s, 1H).
213		HRMS: calculado para (C ₂₄ H ₂₂ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 580,1181; observado (ESI [M+H] ⁺) 580,1176. ¹ H RMN (600 MHz, mezcla de rotámeros, 1,4*:1) δ 0,06 – 0,15 (m, 2H), 0,39 – 0,49 (m, 2H), 0,76 – 0,85 (m, 1H), 3,19 – 3,3 (m, 2H), 3,63, 3,70* (s, 3H), 4,86 (s, 2H), 5,68*, 5,70 (s, 1H), 7,61 – 7,65 (m, 2H), 7,68 – 7,76 (m, 3H), 7,84 – 7,88 (m, 1H), 7,96*, 7,98 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,76, 10,78* (s, 1H).
214		HRMS: calculado para (C ₂₇ H ₂₄ F ₈ N ₂ O ₅ S + H) ⁺ 641,1356; observado (ESI [M+H] ⁺) 641,1341 ¹ H RMN (600 MHz, , mezcla de rotámeros, 4*:1) δ 0,08 – 0,17 (m, 2H), 0,39 – 0,51 (m, 2H), 0,54 – 0,86 (m, 5H), 1,7 – 1,83 (m, 1H), 3,19 – 3,3 (m, 2H), 4,91 – 5,12, 5,16 – 5,31* (m, 2H), 5,91*, 6,17 (s, 1H), 7,61 – 7,66 (m, 2H), 7,66 – 7,82 (m, 3H), 7,87 – 7,91 (m, 1H), 8,00*, 8,02 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,89, 10,95* (s, 1H).

Ejemplo 300: N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida

5



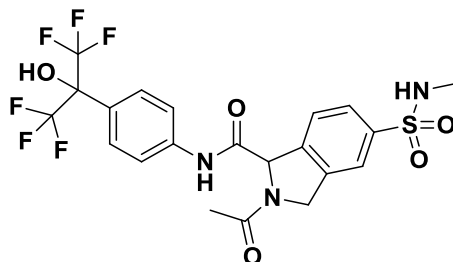
10

Se añadió 1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)-5-(N-metilsulfamoil)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (380 mg, 0,64 mmol) a una solución de HCl en dioxano (15 ml, 60,00 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se basificó con NaHCO₃ saturado. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-5-(N-metilsulfamoil)isoindolin-1-carboxamida (300 mg, 95 %) en forma de un sólido de color

naranja. LC/MS: $m/z=498$ $[M+H]^+$.

HRMS: calculado para $(C_{19}H_{17}F_6N_3O_4S + H)^+$ 498,0922; observado (ESI $[M+H]^+$) 498,0918. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,41 (d, 3H), 4,39 (s, 2H), 5,08 (s, 1H), 7,40 – 7,49 (m, 1H), 7,58 – 7,76 (m, 5H), 7,83 (d, 2H), 8,65 (s, 1H), 10,34 (s, 1H).

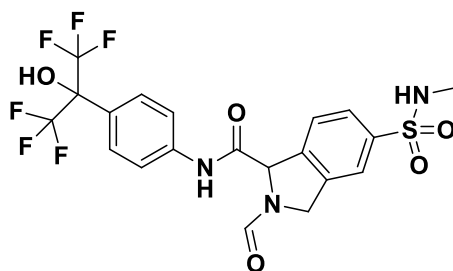
Ejemplo 301: 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



Se añadió Ac_2O (1 ml, 10,60 mmol) a *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol) en DCM (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml), se extrajo con DCM (3 x 50 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color amarillo pálido. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 μ de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían NH_4HCO_3 al 0,08 %) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(*N*-metilsulfamoil)isoindolin-1-carboxamida (50,0 mg, 46,1 %). LC/MS: $m/z=540$ $[M+H]^+$.

HRMS: calculado para $(C_{21}H_{19}F_6N_3O_5S + H)^+$ 540,1028; observado (ESI $[M+H]^+$) 540,1004. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros, 4,3*:1) δ 1,98, 2,14* (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 4,77 – 5,10 (m, 2H), 5,71 – 5,98 (m, 1H), 7,52 – 7,88 (m, 8H), 8,69 (s, 1H), 10,71 – 11,00 (m, 1H).

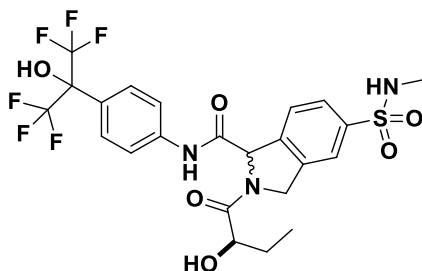
Ejemplo 302: 2-Formil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



Se añadió *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida (90 mg, 0,18 mmol) a ácido fórmico (12,49 mg, 0,27 mmol), HATU (103 mg, 0,27 mmol) y DIPEA (0,06 ml, 0,36 mmol) en DCM (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (75 ml), se extrajo con DCM (3 x 100 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida C-18, gradiente de elución de MeCN del 5 al 90 % en agua. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: $m/z=526$ $[M+H]^+$.

HRMS: calculado para $(C_{20}H_{17}F_6N_3O_5S + H)^+$ 526,0871; observado (ESI $[M+H]^+$) 526,0864. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros, 2*:1) δ 2,43 (d, 3H), 4,72 – 4,93, 5,03 – 5,19* (m, 2H), 5,75*, 5,96 (s, 1H), 7,51 – 7,87 (m, 8H), 8,38, 8,49* (s, 1H), 8,68*, 8,69 (s, 1H), 10,77*, 10,87 (s, 1H).

Ejemplo 303: (*R,S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*R*)-2-hidroxibutanoil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



5 Se añadió *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida (80,10 mg, 0,16 mmol) a ácido (*R*)-2-hidroxibutanoico (21,77 mg, 0,21 mmol), HATU (92,32 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (0,056 ml, 0,32 mmol) en DMF (6 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (75 ml), y se lavó secuencialmente con agua (1 x 75 ml), salmuera saturada (2 x 75 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 μ de sílice, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían ácido fórmico al 0,5 %) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el isómero 1 (15,0 mg, 16 %) y el isómero 2 (20,0 mg, 21,3 %), ambos en forma de sólidos.

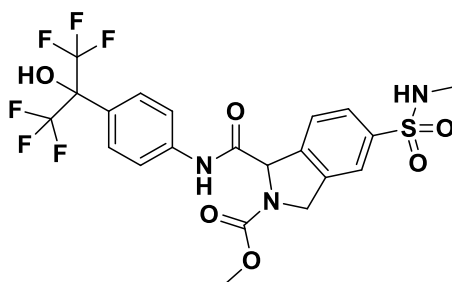
Isómero 1: LC/MS: m/z=584 [M+H]⁺.

20 HRMS: calculado para (C₂₃H₂₃F₆N₃O₆S + H)⁺ 584,1290; observado (ESI [M+H]⁺) 584,1286. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 3*:1) δ 0,80, 0,92* (t, 3H), 1,53 – 1,71 (m, 2H), 2,39 – 2,41 (m, 3H), 3,90 – 3,97, 4,15 – 4,21* (m, 1H), 4,75 – 4,98, 5,06 – 5,19* (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 5,73*, 6,17 (s, 1H), 7,45 – 7,54 (m, 1H), 7,58 – 7,67 (m, 3H), 7,69 – 7,76 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 8,61 – 8,68 (m, 1H), 10,74*, 10,88 (s, 1H).

Isómero 2: LC/MS: m/z=584 [M+H]⁺.

25 HRMS: calculado para (C₂₃H₂₃F₆N₃O₆S + H)⁺ 584,1290; observado (ESI [M+H]⁺) 584,1299. ¹H RMN (isómero 2) (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 7*:1) δ 0,87 – 0,94 (m, 3H), 1,55 – 1,75 (m, 2H), 2,38 – 2,43 (m, 3H), 3,92 – 4,00, 4,20 – 4,29* (m, 1H), 4,78 – 5,21 (m, 3H), 5,78*, 6,04 (s, 1H), 7,45 – 7,55 (m, 1H), 7,57 – 7,77 (m, 6H), 7,79 – 7,86 (d, 1H), 8,67 (m, 1H), 10,76*, 10,91 (s, 1H).

30 **Ejemplo 304:** 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-(metilsulfamoil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de metilo



35 Se añadió *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida (90 mg, 0,18 mmol) a carbonoclorhidrato de metilo (51,3 mg, 0,54 mmol) en DCM (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml), se extrajo con DCM (3 x 50 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color naranja. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida C-18, gradiente de elución de MeCN del 5 al 70 % en agua. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-(metilsulfamoil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de metilo (90 mg, 90 %). LC/MS: m/z=556 [M+H]⁺.

45 HRMS: calculado para (C₂₁H₁₉F₆N₃O₆S + H)⁺ 556,0977; observado (ESI [M+H]⁺) 556,0994. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 1,3*:1) δ 2,41(d, 3H), 3,62, 3,70* (s, 3H), 4,84 (s a, 2H), 5,65 (s a, 1H), 7,45 – 7,54 (m, 1H), 7,59 – 7,69 (m, 1H), 7,70 – 7,77 (m, 3H), 7,81 – 7,86 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,72 – 10,78 (m, 1H).

Ejemplos 305-313

Los Ejemplos 305-313 (Tabla 3) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores

Ejemplo 305: 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-(metilsulfamoil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de etilo

Ejemplo 306: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 307, isómero 1: (*R*) o (*S*) *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-2-hidroxiбутаноil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 307, isómero 2: (*R*) o (*S*) *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-2-hidroxiбутаноil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 308: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(metoxiacetil)-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 309: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-2-(oxetan-2-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 310: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 311: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-2-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 312: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(2-metoxibutanoil)-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 313: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(hidroxiacetil)-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Tabla 3

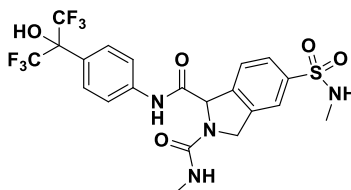
Ejemplo N.º	Estructura	RMN + MS
305		HRMS: calculado para (C ₂₂ H ₂₁ F ₆ N ₃ O ₆ S + H) ⁺ 570,1133; observado (ESI [M+H] ⁺) 570,1133. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros, 1,2*:1) δ 1,10, 1,26* (t, 3H), 2,42 (d, 3H), 3,99 – 4,21 (m, 2H), 4,75 – 4,93 (m, 2H), 5,66 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,59 – 7,70 (m, 3H), 7,70 – 7,80 (m, 3H), 7,80 – 7,90 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,77, 10,79* (s, 1H).
306		HRMS: calculado para (C ₂₄ H ₂₃ F ₆ N ₃ O ₆ S + H) ⁺ 596,1290; observado (ESI [M+H] ⁺) 596,1295. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros, 2,2*:1) δ 0,8 – 1,25 (m, 4H), 2,39 – 2,46 (m, 3H), 3,19, 3,36* (s, 3H), 4,85 – 5,02, 5,17 – 5,30* (m, 2H), 5,87*, 6,20 (s, 1H), 7,48 – 7,58 (m, 1H), 7,59 – 7,81 (m, 6H), 7,84 – 7,93 (m, 1H), 8,66, 8,68* (s, 1H), 10,81, 10,88* (s, 1H).
307 Isómero 1		HRMS: calculado para (C ₂₃ H ₂₃ F ₆ N ₃ O ₆ S + H) ⁺ 584,1290; observado (ESI [M+H] ⁺) 584,1292. ¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros, 3*:1) δ 0,81, 0,93* (t, 3H), 1,48 – 1,80 (m, 2H), 2,42 (d, 3H), 3,88 – 3,99, 4,14 – 4,26* (m, 1H), 4,76 – 5,51 (m, 3H), 5,74*, 6,18 (s, 1H), 7,45 – 7,56 (m, 1H), 7,58 – 7,78 (m, 6H), 7,79 – 7,88 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,75*, 10,88 (s, 1H).
307 Isómero 2		HRMS: calculado para (C ₂₃ H ₂₃ F ₆ N ₃ O ₆ S + H) ⁺ 584,1290; observado (ESI [M+H] ⁺) 584,1272. ¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros, 7*:1) δ 0,93 (t, 3H), 1,51 – 1,8 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 4,2 – 4,32 (m, 1H), 4,81 – 5,24 (m, 3H), 5,80*, 6,06 (s, 1H), 7,45 – 7,56 (m, 1H), 7,56 – 7,79 (m, 6H), 7,79 – 7,88 (m, 1H), 8,48, 8,68* (s, 1H), 10,77 (s, 1H).
308		HRMS: calculado para (C ₂₂ H ₂₁ F ₆ N ₃ O ₆ S + H) ⁺ 570,1133; observado (ESI [M+H] ⁺) 570,1127. ¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros, 5*:1) δ 2,43 (d, 3H), 3,28, 3,38* (s, 3H), 3,93 – 4,13, 4,18 – 4,33* (m, 2H), 4,80 – 5,09 (m, 2H), 5,78*, 5,98 (s, 1H), 7,50 – 7,58 (m, 1H), 7,61 – 7,81 (m, 6H), 7,83 – 7,90 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,77*, 10,87, (s, 1H).

(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura	RMN + MS
309		HRMS: calculado para (C ₂₃ H ₂₁ F ₆ N ₃ O ₆ S +H) ⁺ 582,1133; observado (ESI [M+H] ⁺) 582,1131. Mezcla de diastereómeros/rotámeros; relación principal*: secundario = 7,7:1,3:1; solamente se indica el isómero principal: ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,42 (d, 3H), 2,71 – 3,04 (m, 2H), 4,44 – 4,71 (m, 2H), 4,79 – 5,08 (m, 2H), 5,42 – 5,55 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 7,48 – 7,59 (m, 1H), 7,59 – 7,8 (m, 6H), 7,80 – 7,89 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).
310		HRMS: calculado para (C ₂₄ H ₂₃ F ₆ N ₃ O ₆ S +H) ⁺ 596,1290; observado (ESI [M+H] ⁺) 596,1307. Mezcla de diastereómeros/rotámeros, 5*:4:1,3:1; solamente se indican 2 isómeros principales: ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,7 – 2,27 (m, 4H), 2,4 – 2,45 (m, 3H), 3,62 – 3,91 (m, 2H), 4,68 – 5,22 (m, 3H), 5,74, 4,76* (s, 1H), 7,48 – 7,58 (m, 1H), 7,59 – 7,79 (m, 6H), 7,80 – 7,89 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,77, 10,80* (s, 1H).
311		HRMS: calculado para (C ₂₄ H ₂₃ F ₆ N ₃ O ₆ S +H) ⁺ 596,1290; observado (ESI [M+H] ⁺) 596,1311. Mezcla de diastereómeros/rotámeros, 5*:5:2:1; solamente se indican 2 isómeros principales: ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,71 – 2,26 (m, 4H), 2,40 – 2,43 (m, 3H), 3,73 – 3,89 (m, 2H), 4,68 – 5,21 (m, 3H), 5,75, 5,76* (s, 1H), 7,48 – 7,56 (m, 1H), 7,59 – 7,79 (m, 6H), 7,81 – 7,88 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,77, 10,80* (s, 1H).
312		HRMS: calculado para (C ₂₄ H ₂₅ F ₆ N ₃ O ₆ S +H) ⁺ 598,1447; observado (ESI [M+H] ⁺) 598,1470. ¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , mezcla de rotámeros, 1,2*:1) δ 0,89 – 1,00 (m, 3H), 1,63 – 1,78 (m, 2H), 2,42 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 3,27, 3,30* (s, 3H), 3,91 – 4,13 (m, 1H), 4,93 – 5,27 (m, 2H), 5,78, 5,84* (s, 1H), 7,47 – 7,56 (m, 1H), 7,59 – 7,79 (m, 6H), 7,80 – 7,88 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,80, 10,83* (s, 1H).
313		HRMS: calculado para (C ₂₁ H ₁₉ F ₆ N ₃ O ₆ S +H) ⁺ 556,0977; observado (ESI [M+H] ⁺) 556,0972. ¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , mezcla de rotámeros, 5*:1) δ 2,42 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 4,10 – 4,33 (m, 2H), 4,96 (s, 3H), 5,76*, 5,97 (s, 1H), 7,47 – 7,55 (m, 1H), 7,58 – 7,79 (m, 6H), 7,80 – 7,89 (m, 1H), 8,65*, 8,67 (s, 1H), 10,73*, 10,90 (s, 1H).

Ejemplo 314: *N*²-Ciclopropil-*N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-1,2-dicarboxamida

5



10

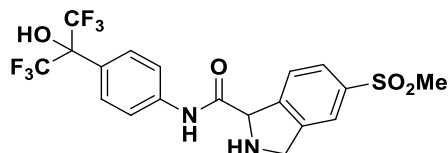
Se añade Et₃N (0,070 ml, 0,50 mmol) a *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(*N*-metilsulfamoil)isoindolin-1-carboxamida (50 mg, 0,10 mmol) y cloruro de metilcarbámico (37,6 mg, 0,40 mmol) en DCM (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a ta durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en columna: Columna XBridge Prep OBD C18 30 x 150 mm 5 μm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l de NH₄HCO₃), Fase móvil B: ACN; Caudal: 60 ml/min; Gradiente: 28 % de B al 43 % de B en 7 min. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar *N*²-Ciclopropil-*N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-1,2-dicarboxamida (25 mg, 45 %) en forma de un sólido. HRMS: calculado para (C₂₁H₂₀F₆N₄O₅S +H)⁺

15

555,1136; observado: (ESI [M+H]⁺) 555,1147.

¹H RMN (300 MHz, DMSO d₆) δ 2,42 (d, 2H), 2,64 (d, 3H), 4,73 (d, 1H), 4,82 (d, 1H), 5,64 (d, 1H), 6,58 (c, 1H), 7,49 (c, 1H), 7,59-7,67 (m, 4H), 7,74 (d, 2H), 7,77 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,62 (s, 1H).

Ejemplo 400: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

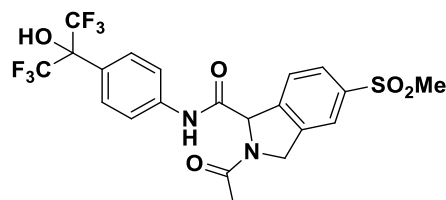


Se disolvió 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-(metilsulfonyl)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de 9*H*-fluoren-9-ilo (10,64 g, 15,1 mmol) en acetonitrilo (300 ml) y a esto se le añadió dietilamina (126 ml, 1208 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en metanol. Esto se cargó sobre resina Isolute™ SCX previamente lavada abundantemente con metanol. La resina se lavó abundantemente con metanol y después el producto se eluyó con amoniaco 2 M en metanol. El amoniaco metanólico se eliminó al vacío para proporcionar *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)isoindolin-1-carboxamida (5,16 g, 70,8 %).

Una muestra para el cribado biológico se purificó por RP-HPLC (condiciones cromatográficas: gradiente de ACN al 5-95 % en HCO₂H 0,1 M, pH3; Columna: Waters Sunfire C18 ODB 5 μ 19 x 150 mm) para proporcionar el compuesto del título.

HRMS: calculado para (C₁₉H₁₆F₆N₂O₄S +H)⁺ 483,0813; observado: (ESI [M+H]⁺) 483,0811. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 3,18 (s, 3H), 4,37 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 5,09 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,77 – 7,83 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).

Ejemplo 401: 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



Se disolvió *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida (4,2 g, 8,71 mmol) en DCM (150 ml) y a esto se le añadieron trietilamina (2,427 ml, 17,41 mmol) y ácido acético (0,748 ml, 13,06 mmol) seguido de T3P (50 % en EtOAc, 10,37 ml, 17,41 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se repartió entre DCM y agua, las capas se separaron usando un cartucho separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío.

El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con EtOAc del 50 % al 100 % en heptano. Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron al vacío y se obtuvo una goma de color rosa. Esto se trituró con éter dietílico y se formó un sólido. Esto se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico para proporcionar 2-acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida (3,32 g, 72,7 %).

HRMS: calculado para (C₂₁H₁₈F₆N₂O₅S +H)⁺ 525,0919; observado: (ESI [M+H]⁺) 525,0927. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 4*:1) δ 1,99, 2,15* (s, 3H), 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,76 – 4,94, 4,98 – 5,11* (m, 2H), 5,73*, 5,93 (s, 1H), 7,6 – 7,81 (m, 5H), 7,87 – 7,92 (m, 1H), 8,00*, 8,03 (s, 1H), 8,64*, 8,67 (s, 1H), 10,69*, 10,93 (s, 1H).

Los enantiómeros (1*R*) y (1*S*) de 2-acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida (4011 mg) se separaron mediante un sistema de SFC preparativa equipado con una columna Chiralpak AS de EtOH 100 al 25 % en CO₂ (120 bar); flujo: 150 ml/min; el volumen de inyección fue de 2,5 ml de una solución de 60 mg/ml de 9/1 de etanol/DMSO.

Isómero 1 (pico 1): 1730 mg, 99,4 % de e.e. por SFC quiral analítica (condiciones analíticas: columna Chiralpak AS, 150 x 4,6 mm, 3 μm, 3,5 ml/min, EtOH al 30 % en CO₂, 120 bar, 40 °C). [α]_D⁵⁸⁹ +13° (c = 0,5, CHCl₃/DMSO, 8/2).

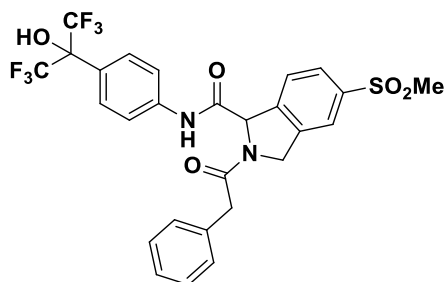
HRMS: calculado para (C₂₁H₁₈F₆N₂O₅S +H)⁺ 525,0919; observado: (ESI [M+H]⁺) 525,0914. ¹H RMN (500 MHz,

DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 4*:1) δ 1,99, 2,15* (s, 3H), 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,76 – 4,94, 4,98 – 5,11* (m, 2H), 5,73*, 5,93 (s, 1H), 7,6 – 7,81 (m, 5H), 7,87 – 7,92 (m, 1H), 8,00*, 8,03 (s, 1H), 8,64*, 8,67 (s, 1H), 10,69*, 10,93 (s, 1H).

Isómero 2 (pico 2): 1980 mg, 99,5 % de e.e. por SFC quiral analítica (condiciones analíticas: columna Chiralpak AS, 150 x 4,6 mm, 3 μm, 3,5 ml/min, EtOH al 30 % en CO₂, 120 bar, 40 °C). [α]_D⁵⁸⁹ -11° (c = 0,2, CHCl₃/DMSO, 8/2).

HRMS: calculado para (C₂₁H₁₈F₆N₂O₅S + H)⁺ 525,0919; observado: (ESI [M+H]⁺) 525,0916. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 4*:1) δ 1,99, 2,15* (s, 2H), 3,21, 3,22* (s, 2H), 4,76 – 4,94, 4,98 – 5,11* (m, 2H), 5,73*, 5,93 (s, 1H), 7,6 – 7,81 (m, 5H), 7,87 – 7,92 (m, 1H), 8,00*, 8,03 (s, 1H), 8,64*, 8,67 (s, 1H), 10,69*, 10,93 (s, 1H).

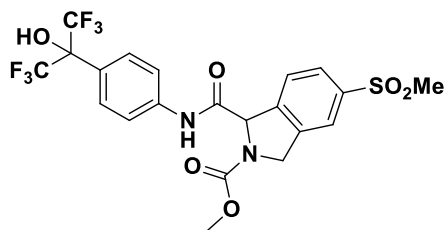
Ejemplo 402: N-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)-2-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida



Se preparó usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 401 pero usando ácido 2-fenilacético en lugar de ácido acético. El compuesto del título (14,7 mg, 47 %) se obtuvo después de la purificación por SFC preparativa (condiciones cromatográficas: MeOH/NH₃ 20 mM; columna: Phenomenex Luna Hilic 5 μ 30 x 250 mm).

HRMS: calculado para (C₂₇H₂₂F₆N₂O₅S + H)⁺ 601,1232; observado: (ESI [M+H]⁺) 601,1224. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 7*:1) δ ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 3,21 (s, 3H), 3,81 – 3,91 (m, 2H), 4,77 – 4,99, 5,03 – 5,17* (m, 2H), 5,79*, 6,05 (s, 1H), 7,18 – 7,36 (m, 5H), 7,6 – 7,68 (m, 2H), 7,69 – 7,76 (m, 3H), 7,88 – 7,93 (m, 1H), 8,00*, 8,03 (s, 1H), 8,66*, 8,69 (s, 1H), 10,76*, 10,99 (s, 1H).

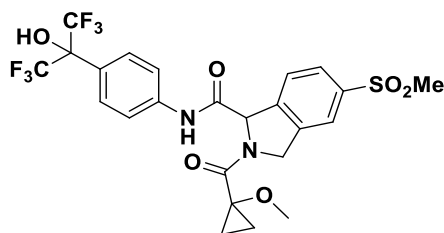
Ejemplo 403: 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-(metilsulfonyl)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de metilo



A una suspensión de ácido 5-(metilsulfonyl)isoindolin-1-carboxílico, HCl (0,078 g, 0,28 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió DIPEA (0,147 ml, 0,84 mmol) y a esto se le añadió carbonoclorhidrato de metilo (0,027 g, 0,28 mmol) en forma de una solución en acetonitrilo (0,25 ml). Después de 30 min, la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (4 ml) y a éste se le añadió trietilamina (0,078 ml, 0,56 mmol), 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (0,073 g, 0,28 mmol) y T3P (solución al 50 % en EtOAc) 0,251 ml, 0,42 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Las capas se separaron usando un cartucho separador de fases y la capa orgánica se concentró al vacío. El compuesto del título (41 mg, 27 %) se obtuvo después de la purificación por SFC preparativa (condiciones cromatográficas: MeOH/NH₃ 20 mM; columna: Waters BEH 2-EP 5 μm 30 x 250 mm).

HRMS: calculado para (C₂₁H₁₈F₆N₂O₆S + H)⁺ 541,0868; observado: (ESI [M+H]⁺) 541,0875. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 1:1) δ 3,21 (s, 3H), 3,63, 3,71 (s, 3H), 4,8 – 4,91 (m, 2H), 5,68, 5,70 (s, 1H), 7,57 – 7,79 (m, 5H), 7,86 – 7,93 (m, 1H), 8,00, 8,02 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ejemplo 404: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



5

Procedimiento A:

Se añadió *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida (80 mg, 0,17 mmol) a una mezcla de ácido 1-metoxiciclopropanocarboxílico (28,9 mg, 0,25 mmol), HATU (95 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (0,087 ml, 0,50 mmol) en DMF (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color amarillo pálido. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida C-18, gradiente de elución de MeOH del 10 al 90 % en agua. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 88 %).

15

HRMS: calculado para (C₂₄H₂₂F₆N₂O₆S +H)⁺ 581,1181; observado: (ESI [M+H]⁺) 581,1199. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 2,3*:1) δ 0,84 – 1,27 (m, 4H), 3,20, 3,23* (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,85 – 5,06, 5,18 – 5,34* (m, 2H), 5,91*, 6,24 (s, 1H), 7,58 – 7,86 (m, 5H), 7,89 – 7,96 (m, 1H), 8,02 – 8,09 (m, 1H), 8,66, 8,67* (s, 1H), 10,82 10,90* (s, 1H).

20

Procedimiento B:

La sal clorhidrato de *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida (1,2 g, 2,31 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y a esto se le añadieron trietilamina (0,967 ml, 6,94 mmol) y ácido 1-metoxiciclopropanocarboxílico (0,295 g, 2,54 mmol). Después, se añadió T3P (50 % en EtOAc, 2,75 ml, 4,63 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LCMS indicó la conversión completa en el producto. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con HCl 0,5 M. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró al vacío.

25

Los enantiómeros (1*R*) y (1*S*) de *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida (1400 mg) se separaron mediante un sistema de SFC preparativa equipado con una columna CelluCoat de EtOH al 20 % en CO₂ (120 bar); flujo: 150 ml/min; el volumen de inyección fue de 1 ml de una solución de etanol de 140 mg/ml.

30

Isómero 1 (pico 1): 580 mg, 99,8 % de e.e. por SFC quiral analítica (condiciones analíticas: columna CelluCoat, 150 x 4,6 mm, 3 μm, 3,5 ml/min, EtOH al 25 % en CO₂, 120 bar, 40 °C). [α]_D⁵⁸⁹ +97° (c = 0,6, CH₃CN).

35

HRMS: calculado para (C₂₄H₂₂F₆N₂O₆S +H)⁺ 581,1181; observado: (ESI [M+H]⁺) 581,1173. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 2*:1) δ 0,80 – 1,23 (m, 4H), 3,17, 3,19* (s, 3H), 3,20, 3,21* (s, 3H), 4,82 – 5,05, 5,18 – 5,30* (m, 2H), 5,90*, 6,22 (s, 1H), 7,59 – 7,83 (m, 5H), 7,86 – 7,94 (m, 1H), 8,03, 8,06* (s, 1H), 10,80, 10,87* (s, 1H).

40

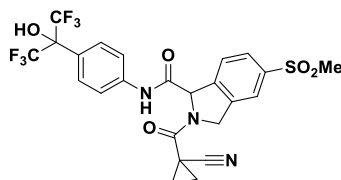
Isómero 2 (pico 2): 580 mg, 97,6 % de e.e. por SFC quiral analítica (condiciones analíticas: columna CelluCoat, 150 x 4,6 mm, 3 μm, 3,5 ml/min, EtOH al 25 % en CO₂, 120 bar, 40 °C). [α]_D⁵⁸⁹ -95° (c = 0,6, CH₃CN).

45

HRMS: calculado para (C₂₄H₂₂F₆N₂O₆S +H)⁺ 581,1181; observado: (ESI [M+H]⁺) 581,1163. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 2*:1) δ 0,80 – 1,23 (m, 4H), 3,17, 3,19* (s, 3H), 3,20, 3,21* (s, 3H), 4,82 – 5,05, 5,18 – 5,30* (m, 2H), 5,90*, 6,22 (s, 1H), 7,59 – 7,83 (m, 5H), 7,86 – 7,94 (m, 1H), 8,03, 8,06* (s, 1H), 10,80, 10,87* (s, 1H).

50

Ejemplo 405: 2-[(1-Cianociclopropil)carbonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



Se preparó usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 404 B, pero usando ácido 1-cianociclopropanocarboxílico (332 mg, 2,99 mmol). Después del tratamiento se purificaron aproximadamente 150 mg (10 % del producto en bruto) por SFC preparativa (condiciones cromatográficas: MeOH/NH₃ 20 mM, EP; columna: Waters BEH 2-EP 5 μm 30 x 250 mm) para dar el compuesto del título (94 mg, 66 %).

HRMS: calculado para (C₂₄H₁₉F₆N₃O₅S +H)⁺ 576,1028; observado: (ESI [M+H]⁺) 576,1002.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 5*:1) δ 1,50 – 1,65 (m, 2H), 1,65 – 1,86 (m, 2H), 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,85 – 5, 5,31 – 5,40* (m, 2H), 5,85*, 6,44 (s, 1H), 7,61 – 7,76 (m, 5H), 7,91 – 7,95 (m, 1H), 8,03, 8,12* (s, 1H), 8,69 (s a, 1H), 10,88*, 11,21 (s, 1H).

El material restante (1200 mg) se sometió a separación quiral mediante un sistema de SFC preparativa equipado con una Chiralpak IC EtOH 100 al 25 % en CO₂ (120 bar); flujo: 70 ml/min; el volumen de inyección fue de 0,6 ml de una solución de 100 mg/ml de etanol para dar los enantiómeros (1R) y (1S).

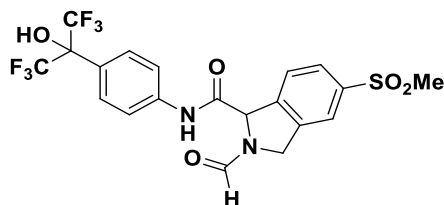
Isómero 1 (pico 1): 470 mg, 98,3 % de e.e. por SFC quiral analítica (condiciones analíticas: Chiralpak IC, 150 x 4,6 mm, 3 μm, 3,5 ml/min, EtOH al 25 % en CO₂, 120 bar, 40 °C). [α]_D⁵⁸⁹ +78,9° (c = 1, CH₃CN).

HRMS: calculado para (C₂₄H₁₉F₆N₃O₅S +H)⁺ 576,1028; observado: (ESI [M+H]⁺) 576,1030. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 5*:1) δ 1,50 – 1,65 (m, 2H), 1,65 – 1,86 (m, 2H), 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,85 – 5, 5,31 – 5,40* (m, 2H), 5,85*, 6,44 (s, 1H), 7,61 – 7,76 (m, 5H), 7,91 – 7,95 (m, 1H), 8,03, 8,12* (s, 1H), 8,69 (s a, 1H), 10,88*, 11,21 (s, 1H).

Isómero 2 (pico 2): 515 mg, 99,0 % de e.e. por SFC quiral analítica (condiciones analíticas: Chiralpak IC, 150 x 4,6 mm, 3 μm, 3,5 ml/min, EtOH al 25 % en CO₂, 120 bar, 40 °C). [α]_D⁵⁸⁹ -79,4° (c = 1, CH₃CN).

HRMS: calculado para (C₂₄H₁₉F₆N₃O₅S +H)⁺ 576,1028; observado: (ESI [M+H]⁺) 576,1057. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 5*:1) δ 1,5 – 1,65 (m, 2H), 1,65 – 1,86 (m, 2H), 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,85 – 5, 5,31 – 5,4* (m, 2H), 5,85*, 6,44 (s, 1H), 7,61 – 7,76 (m, 5H), 7,91 – 7,95 (m, 1H), 8,03, 8,12* (s, 1H), 8,69 (s a, 1H), 10,88*, 11,21 (s, 1H).

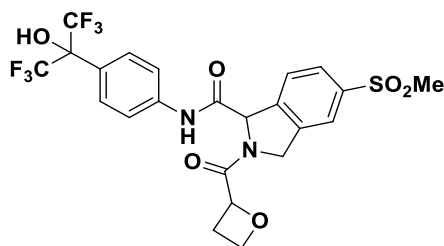
Ejemplo 406: 2-Formil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



Se añadió *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida (50 mg, 0,10 mmol) a una solución de ácido fórmico (6,20 mg, 0,13 mmol), HATU (59,1 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (0,054 ml, 0,31 mmol) en DCM (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color amarillo pálido, que se purificó por HPLC preparativa (columna XBridge Prep C18 OBD, 5 μ de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían NH₄HCO₃ al 0,08 %) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-formil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida (35,0 mg, 66,2 %) en forma de un sólido incoloro. LC/MS: m/z=511 [M+H]⁺.

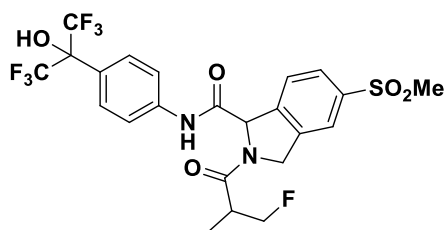
HRMS: calculado para (C₂₀H₁₆F₆N₂O₅S +H)⁺ 511,0762; observado: (ESI [M+H]⁺) 511,0744. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 2*:1) δ 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,70 – 4,91, 5,01 – 5,18* (m, 2H), 5,76*, 5,99 (s, 1H), 7,59 – 7,95 (m, 6H), 8,01 – 8,07 (m, 1H), 8,38, 8,48* (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,77*, 10,88 (s, 1H).

Ejemplo 407: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

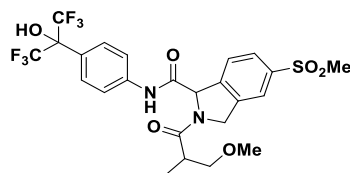


5 Se añadió *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-
 carboxamida (80 mg, 0,17 mmol) a una solución de ácido oxetan-2-carboxílico (25,4 mg, 0,25 mmol), HATU (95 mg,
 0,25 mmol) y DIPEA (0,087 ml, 0,50 mmol) en DMF (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se
 10 agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (25 ml) y se
 extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un
 sólido de color amarillo pálido. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida C-18, gradiente de elución
 de MeOH del 10 al 90 % en agua. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-
 15 hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida
 (20,0 mg, 21,3 %) en forma de un sólido. LC/MS: *m/z*=567 [M+H]⁺. HRMS: calculado para (C₂₃H₂₀F₆N₂O₆S +H)⁺
 567,1024; observado: (ESI [M+H]⁺) 567,1015. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de diastereómeros y rotámeros;
 relación 13:2:2:1; datos dados para el rotámero/diastereómero principal) δ 2,73 – 3,02 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 4,47 –
 4,68 (m, 2H), 4,82 – 5,07 (m, 2H), 5,43 – 5,55 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 7,58 – 7,84 (m, 5H), 7,88 – 7,95 (m, 1H), 7,97 –
 8,07 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,84 (s, 1H).

20 **Ejemplo 408:** 2-(3-Fluoro-2-metilpropanoil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-
 2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



25 **Etapas 1:** *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(3-metoxi-2-metilpropanoil)-5-
 (metilsulfonil)isoindolin-1-carboxamida

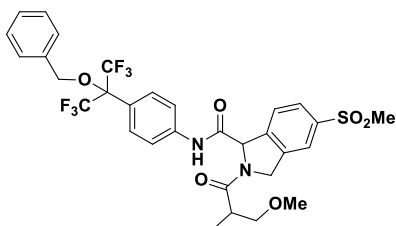


30 Se añadió *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-
 carboxamida (300 mg, 0,62 mmol) a una solución de ácido 3-metoxi-2-metilpropanoico (147 mg, 1,24 mmol), HATU
 (307 mg, 0,81 mmol) y DIPEA (0,326 ml, 1,87 mmol) en DMF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla
 resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado
 35 (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para
 proporcionar un sólido de color amarillo pálido. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida C-18,
 gradiente de elución de MeOH del 10 al 90 % en agua. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para
 proporcionar *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(3-metoxi-2-metilpropanoil)-5-
 (metilsulfonil)isoindolin-1-carboxamida (300 mg, 83 %) en forma de un sólido.

40 LC/MS: *m/z*=583 [M+H]⁺. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de diastereómeros y rotámeros; relación 9,5:5:3:1;
 datos dados para los 2 rotámeros/diastereómeros principales) δ 1,06*, 1,09 (d, 3H), 3,02 – 3,10 (m, 1H), 3,19 – 3,32
 (m, 7H), 3,45 – 3,58 (m, 1H), 5,08 – 5,14 (m, 2H), 5,76, 5,77* (s, 1H), 7,62 – 7,80 (m, 5H), 7,88 – 8,05 (m, 2H), 8,66
 (s, 1H), 10,64, 10,73* (s, 1H).

45

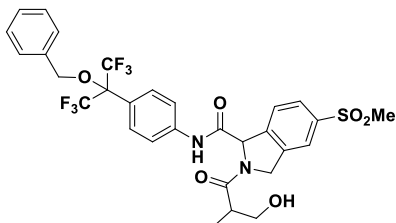
Etapa 2: *N*-(4-(2-(Benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-2-(3-metoxi-2-metilpropanoil)-5-(metilsulfonil)isindolin-1-carboxamida



5 Se añadió *alfa*-Bromotolueno (106 mg, 0,62 mmol) a *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(3-metoxi-2-metilpropanoil)-5-(metilsulfonil)isindolin-1-carboxamida (300 mg, 0,52 mmol) y K_2CO_3 (142 mg, 1,03 mmol) en DMF (8 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (25 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida C-18, gradiente de elución de MeCN del 10 al 90 % en agua. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar *N*-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-2-(3-metoxi-2-metilpropanoil)-5-(metilsulfonil)isindolin-1-carboxamida (220 mg, 63,5 %).

15 LC/MS: $m/z=673$ $[M+H]^+$. 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$, mezcla de diastereómeros y rotámeros; relación 10:6:3:1; datos dados para los 2 rotámeros/diastereómeros principales) δ 1,06 – 1,10 (m, 3H), 2,97 – 3,13 (m, 1H), 3,17 – 3,30 (m, 7H), 3,43 – 3,60 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 5,02 – 5,18 (m, 2H), 5,72 – 5,83 (m, 1H), 7,31 – 8,04 (m, 12H), 10,75, 10,84* (s, 1H).

20 Etapa 3: *N*-(4-(2-(Benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-2-(3-hidroxi-2-metilpropanoil)-5-(metilsulfonil)isindolin-1-carboxamida

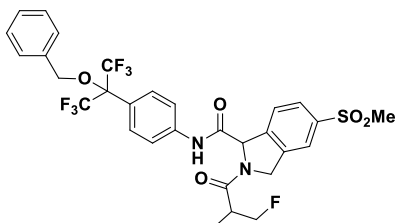


25 Se añadió gota a gota tribromuro de boro (410 mg, 1,64 mmol) a una solución de *N*-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-2-(3-metoxi-2-metilpropanoil)-5-(metilsulfonil)isindolin-1-carboxamida (220 mg, 0,33 mmol) en DCM (10 ml) enfriado a -40 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 horas.

30 La mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua (25 ml), se extrajo con DCM (3 x 25 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 10 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar *N*-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-2-(3-hidroxi-2-metilpropanoil)-5-(metilsulfonil)isindolin-1-carboxamida (130 mg, 60,3 %).

35 LC/MS: $m/z=659$ $[M+H]^+$. 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$, mezcla de diastereómeros y rotámeros; relación 5:3:1,6:1; datos dados para los 2 rotámeros/diastereómeros principales) δ 0,97 – 1,18 (m, 3H), 2,88 – 3,05 (m, 1H), 3,16 – 3,69 (m, 5H), 4,61 (s, 2H), 4,78 – 5,27 (m, 3H), 5,79 (s, 1H), 7,31 – 8,12 (m, 12H), 10,61, 10,84* (s, 1H).

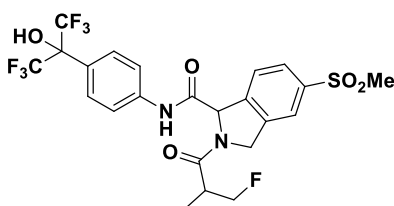
40 Etapa 4: *N*-(4-(2-(Benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-2-(3-fluoro-2-metilpropanoil)-5-(metilsulfonil)isindolin-1-carboxamida



Se añadió gota a gota DAST (0,047 ml, 0,36 mmol) a una solución de *N*-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-2-(3-hidroxi-2-metilpropanoil)-5-(metilsulfonyl)isoindolin-1-carboxamida (130 mg, 0,20 mmol) en DCM (8 ml) enfriado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (15 ml), se extrajo con DCM (3 x 20 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color amarillo pálido. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 20 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar *N*-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-2-(3-fluoro-2-metilpropanoil)-5-(metilsulfonyl)isoindolin-1-carboxamida (100 mg, 77 %).

LC/MS: $m/z=661$ [M+H]⁺. ¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de diastereómeros y rotámeros; relación 5:3:1,6:1; datos dados para los 2 rotámeros/diastereómeros principales) δ 1,02 – 1,17 (m, 3H), 3,12 – 3,29 (m, 4H), 4,27 – 4,74 (m, 4H), 4,78 – 5,24 (m, 2H), 5,78, 5,81* (s, 1H), 7,33 – 8,06 (m, 12H), 10,84, 10,90* (s, 1H).

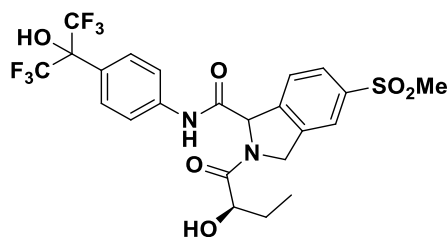
Etapas 5: 2-(3-Fluoro-2-metilpropanoil)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



Se agitaron *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida (100 mg, 0,15 mmol) y Pd-C (1,611 mg, 0,02 mmol) en MeOH (10 ml) en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida C-18, gradiente de elución de MeCN del 10 al 90 % en agua. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(3-fluoro-2-metilpropanoil)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida (60,0 mg, 69,5 %).

HRMS: calculado para (C₂₃H₂₁F₇N₂O₅S + H)⁺ 571,1138; observado: (ESI [M+H]⁺) 571,1146. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de diastereómeros/rotámeros, 8*:6:2:1, solamente se indican datos para 2 isómeros principales) δ 1,07 – 1,16 (m, 3H), 3,19 – 3,29 (m, 4H), 4,32 – 4,71 (m, 2H), 4,79 – 5,21 (m, 2H), 5,77, 5,80* (s, 1H), 7,59 – 7,83 (m, 5H), 7,89 – 7,95 (m, 1H), 7,98 – 8,05 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,73, 10,79* (s, 1H).

Ejemplo 409: (*R,S*)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-butanoil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



Se añadió *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-5-(metilsulfonyl)isoindolin-1-carboxamida (90 mg, 0,19 mmol) a ácido (*R*)-2-hidroxi-2-butanoico (29,1 mg, 0,28 mmol), HATU (142 mg, 0,37 mmol) y DIPEA (0,098 ml, 0,56 mmol) en DCM (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (50 ml), se extrajo con DCM (3 x 50 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-((*R*)-2-hidroxi-2-butanoil)-5-(metilsulfonyl)isoindolin-1-carboxamida (100 mg, 94 %).

La mitad de esta cantidad se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 μ de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían ácido fórmico al 0,08 %) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar:

Isómero 1, (20,0 mg, 38,0 %).

HRMS: calculado para (C₂₃H₂₂F₆N₂O₆S + H)⁺ 569,1181; observado (ESI [M+H]⁺) 569,1193. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 3*:1) δ 0,82, 0,94* (t, 3H), 1,50 – 1,79 (m, 2H), 3,22, 3,23* (s, 3H), 3,91 – 4,00, 4,17 – 4,26* (m, 1H), 4,76 – 5,02, 5,11 – 5,20* (m, 2H), 5,21 – 5,28*, 5,58 – 5,64 (d, 1H), 5,79*, 6,28 (s, 1H), 7,60

– 7,68 (m, 2H), 7,70 – 7,83 (m, 3H), 7,91 (m, 1H), 7,98 – 8,06 (m, 1H), 8,52, 8,86* (s, 1H), 10,85*, 11,13 (s, 1H).
Isómero 2, (20 mg, 38 %).

HRMS: calculado para (C₂₃H₂₂F₆N₂O₆S -H)⁻ 567,1388; observado (ESI [M+H]⁺) 567,1379. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 9*:1) δ 0,89 – 1,00 (m, 3H), 1,51 – 1,80 (m, 2H), 3,22, 3,23* (s, 3H), 3,93 – 4,03, 4,23 – 4,33* (m, 1H), 4,82 – 5,24 (m, 3H), 5,84, 6,11 (s, 1H), 7,60 – 7,81 (m, 5H), 7,88 – 7,95 (m, 1H), 7,98 – 8,05 (m, 1H), 8,53, 8,71* (s, 1H), 10,82*, 10,95 (s, 1H).

Ejemplos 410-433

Los Ejemplos 410-433 (Tabla 4A) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos 401 a 409.

Ejemplo 410: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(3-metilbutanoil)-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 411: 2-(Ciclopilacetil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 412: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-hidroxiciclopropil)acetil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 413: 2-[(3*S*)-3-Fluorobutanoil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 414: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(metoxiacetil)-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 415: 2-(3-Fluoropropanoil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 416: 2-[(1-Etoxiciclopropil)carbonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 417: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)acetil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 418: 2-[(3*R*)-3-Fluorobutanoil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 419: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(2-metoxi-2-metilpropanoil)-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 420: 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de propan-2-ilo

Ejemplo 421: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 422: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metilbutanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 423: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-2-hidroxi-3-metilbutanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 424, isómero 1: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-2-hidroxi-3-metilbutanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 424, isómero 2: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-2-hidroxi-3-metilbutanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 425: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(3-hidroxi-2-metilpropanoil)-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 426: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2-(oxetan-3-ilacetil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 427: 2-[(1-Cianociclopropil)acetil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 428: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 429: 2-(3-Cianopropanoil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 430: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(trans-3-hidroxiciclobutil)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 431: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(cis-3-hidroxiciclobutil)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

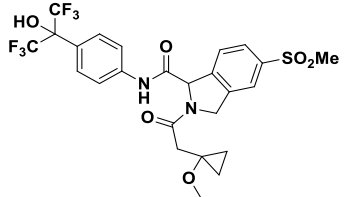
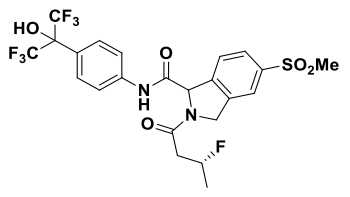
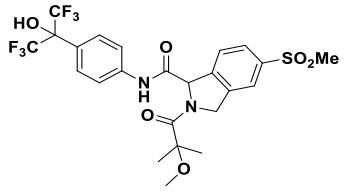
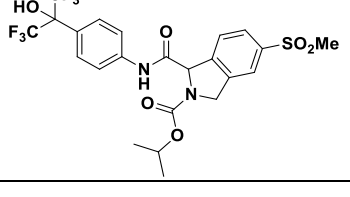
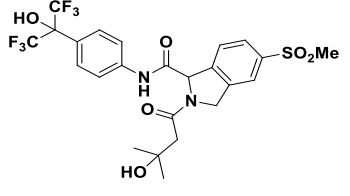
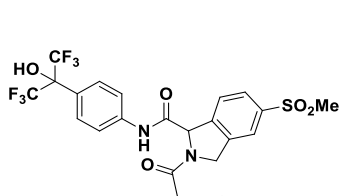
Ejemplo 432: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(3*R*)-3-hidroxi-3-metilbutanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 433: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(3*S*)-3-hidroxi-3-metilbutanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Tabla 4A

Ejemplo N.º	Estructura	RMN + MS
410		HRMS: calculado para (C ₂₄ H ₂₄ F ₆ N ₂ O ₅ S + H) ⁺ 567,1388; observado (ESI [M+H] ⁺) 567,1379. ¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , mezcla de rotámeros, 6*:1, solamente se indican datos para los principales) δ 0,96 (d, 3H), 0,97 (d, 3H), 2,04 – 2,13 (m, 1H), 2,27 – 2,41 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 5,04 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 7,6 – 7,68 (m, 2H), 7,68 – 7,78 (m, 3H), 7,86 – 7,92 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,73 (s, 1H).
411		HRMS: calculado para (C ₂₄ H ₂₂ F ₆ N ₂ O ₅ S + H) ⁺ 565,1232; observado (ESI [M+H] ⁺) 565,1236. ¹ H RMN (600 MHz DMSO- <i>d</i> ₆ , mezcla de rotámeros, 5*:1) δ 0 – 0,23 (m, 2H), 0,38 – 0,52 (m, 2H), 0,94 – 1,1 (m, 1H), 2,28 – 2,47 (m, 2H), 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,79 – 4,94, 4,95 – 5,04* (m, 2H), 5,75*, 5,90 (s, 1H), 7,61 – 7,67 (m, 2H), 7,68 – 7,78 (m, 3H), 7,88 – 7,92 (m, 1H), 7,98*, 8,03 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,71*, 10,88 (s, 1H).
412		HRMS: calculado para (C ₂₄ H ₂₂ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 581,1181; observado (ESI [M+H] ⁺) 581,1160. ¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , mezcla de rotámeros, 5*:1) δ 0,40 – 0,65 (m, 4H), 2,58 – 2,67 (m, 1H), 2,77 – 2,87 (m, 1H), 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,77 – 4,98, 5,05 – 5,2* (m, 2H), 5,35*, 5,36 (s, 1H), 5,77*, 6,07 (s, 1H), 7,6 – 7,67 (m, 2H), 7,69 – 7,81 (m, 3H), 7,88 – 7,92 (m, 1H), 8,00*, 8,03 (s, 1H), 8,66*, 8,69 (s, 1H), 10,68*, 10,94 (s, 1H).
413		HRMS: calculado para (C ₂₃ H ₂₁ F ₇ N ₂ O ₅ S + H) ⁺ 571,1138; observado (ESI [M+H] ⁺) 571,1179. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , mezcla de diastereómeros y rotámeros; datos indicados para el diastereómero/rotámero principal) δ 1,34 – 1,46 (m, 3H), 2,71 – 3,05 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 4,78 – 5,24 (m, 3H), 5,78 (s, 1H), 7,59 – 7,86 (m, 5H), 7,88 – 7,94 (m, 1H), 7,98 – 8,06 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,71 – 11,11 (m, 1H).
414		HRMS: calculado para (C ₂₂ H ₂₀ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 555,1024; observado (ESI [M+H] ⁺) 555,1031. ¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , mezcla de rotámeros, 4*:1) δ 3,21*, 3,22 (s, 3H), 3,26, 3,36* (s, 3H), 3,92 – 4,16, 4,17 – 4,34* (m, 2H), 4,8 – 5,08 (m, 2H), 5,79*, 5,99 (s, 1H), 7,61 – 7,66 (m, 2H), 7,71 – 7,8 (m, 3H), 7,89 – 7,92 (m, 1H), 8,00* 8,03 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,77*, 10,86 (s, 1H).
415		HRMS: calculado para (C ₂₂ H ₁₉ F ₇ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 557,0981; observado (ESI [M+H] ⁺) 557,0993. ¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , mezcla de rotámeros, 4,7*:1) δ ¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 2,85 – 3,06 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 4,60 – 4,85 (m, 2H), 4,85 – 5,16 (m, 2H), 5,79*, 6,01 (s, 1H), 7,58 – 7,86 (m, 5H), 7,88 – 7,96 (m, 1H), 7,99 – 8,08 (m, 1H), 8,69*, 8,72 (s, 1H), 10,77*, 11,01 (s, 1H).
416		HRMS: calculado para (C ₂₅ H ₂₄ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 595,1337; observado (ESI [M+H] ⁺) 595,1368. ¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , mezcla de rotámeros, 2,8:1*) δ 0,91 – 1,27 (m, 7H), 3,23 (s, 3H), 3,40 – 3,76 (m, 2H), 4,80 – 5,08, 5,19 – 5,34* (m, 2H), 5,90*, 6,27 (s, 1H), 7,59 – 7,96 (m, 6H), 8,01 – 8,13 (m, 1H), 8,64, 8,66* (s, 1H), 10,81, 10,88* (s, 1H).

(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura	RMN + MS
417		<p>HR1S: calculado para (C₂₅H₂₄F₆N₂O₆S + H)⁺ 595,1337; observado (ESI [M+H]⁺) 595,1322.</p> <p>¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, mezcla de rotámeros, 6*:1, solamente se indican datos para los principales) δ 0,55 – 0,78 (m, 4H), 2,83 – 2,93 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 5,08 – 5,17 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 7,57 – 7,67 (m, 2H), 7,69 – 7,76 (m, 3H), 7,88 – 7,92 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,74 (s, 1H).</p>
418		<p>HRMS: calculado para (C₂₃H₂₁F₇N₃O₅S + H)⁺ 571,1138; observado (ESI [M+H]⁺) 571,1144.</p> <p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, mezcla de diastereómeros y rotámeros; datos indicados para el diastereómero/rotámero principal) δ 1,39(dd, 3H), 2,67 – 3,06 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 4,76 – 5,25 (m, 3H), 5,77 (s, 1H), 7,58 – 7,75 (m, 5H), 7,86 – 7,94 (m, 1H), 7,96 – 8,06 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,71 – 10,78 (m, 1H).</p>
419		<p>HRMS: calculado para (C₂₄H₂₄F₆N₂O₆S + H)⁺ 583,1337; observado (ESI [M+H]⁺) 583,1340.</p> <p>¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, mezcla de rotámeros, 10*:1, solamente se indican datos para los principales) δ 1,37 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 5,10 – 5,29 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 7,60 – 7,65 (m, 2H), 7,68 – 7,76 (m, 3H), 7,88 – 7,91 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 10,88 (s, 1H).</p>
420		<p>HRMS: calculado para (C₂₃H₂₂F₆N₂O₆S + H)⁺ 569,1181; observado (ESI [M+H]⁺) 569,1187.</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, mezcla de rotámeros, 1,2*:1) δ 1,05*, 1,20*, 1,27, 1,28 (2d, 6H), 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,75 – 4,92 (m, 3H), 5,64 – 5,69 (m, 1H), 7,59 – 7,79 (m, 5H), 7,88 – 7,93 (m, 1H), 7,98 – 8,05 (m, 1H), 8,65*, 8,66 (s, 1H), 10,76*, 10,79 (s, 1H).</p>
421		<p>HRMS: calculado para (C₂₄H₂₄F₆N₂O₆S + H)⁺ 583,1337; observado (ESI [M+H]⁺) 583,1346.</p> <p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, mezcla de rotámeros, 6,5*:1) δ 1,23, 1,27* (s, 6H), 2,55 – 2,68 (m, 2H), 3,23, 3,24* (s, 3H), 4,83 (s, 1H), 4,77 – 5,00, 5,09 – 5,22* (m, 2H), 5,79*, 6,12 (s, 1H), 7,58 – 7,85 (m, 5H), 7,88 – 7,967 (m, 1H), 7,98 – 8,07 (m, 1H), 8,67*, 8,68 (s, 1H), 10,68*, 10,99 (s, 1H).</p>
422		<p>HRMS: calculado para (C₂₄H₂₄F₆N₂O₆S + H)⁺ 583,1337; observado (ESI [M+H]⁺) 583,1343.</p> <p>Mezcla de diastereómeros y rotámeros. Relación diastereómero 1 rotámero principal : diastereómero 2 rotámero principal 1,3#: 1 Relación rotámero principal: rotámero secundario 5:1, solamente se indica el rotámero principal:</p> <p>¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0,9 – 0,96 (m, 6H), 1,95 – 2,06 (m, 1H), 3,21, 3,22# (s, 3H), 3,98, 4,04# (t, 1H), 4,96 – 5,26 (m, 3H), 5,78, 5,84# (d, 1H), 7,6 – 7,66 (m, 2H), 7,68 – 7,75 (m, 3H), 7,88 – 7,92 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,66 (s a, 1H), 10,79, 10,82# (s, 1H).</p>

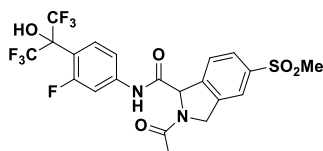
(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura	RMN + MS
423		HRMS: calculado para (C ₂₄ H ₂₄ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 583,1337; observado (ESI [M+H] ⁺) 583,1346. Mezcla de diastereómeros y rotámeros. Relación diastereómero 1 rotámero principal: diastereómero 2 rotámero principal 1,2 [#] : 1 Relación rotámero principal: rotámero secundario 5:1, solamente se indica el rotámero principal: ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,9 – 0,96 (m, 6H), 1,97 – 2,05 (m, 1H), 3,21, 3,22 [#] (s, 3H), 3,98, 4,04 [#] (d, 1H), 5,06 – 5,25 (m, 2H), 5,78, 5,84 [#] (d, 1H), 7,56 – 7,65 (m, 2H), 7,66 – 7,74 (m, 3H), 7,86 – 7,93 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,66 (s a, 1H), 10,78, 10,81 [#] (s, 1H).
424 Isómero 1		HRMS: calculado para (C ₂₃ H ₂₂ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 569,1181; observado (ESI [M+H] ⁺) 569,1174. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros, 6,5*:1) δ 0,94 (t, 3H), 1,48 – 1,8 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,94 – 4,03, 4,23 – 4,31* (m, 1H), 4,81 – 5,26 (m, 3H), 5,84*, 6,13 (s, 1H), 7,60 – 7,67 (m, 2H), 7,69 – 7,82 (m, 3H), 7,87 – 7,95 (m, 1H), 7,97 – 8,05 (m, 1H), 8,51, 8,80* (s, 1H), 10,84*, 11,05 (s, 1H).
424 Isómero 2		HRMS: calculado para (C ₂₃ H ₂₂ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 569,1181; observado (ESI [M+H] ⁺) 569,1192. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros, 3,2*:1) δ 0,82, 0,94* (t, 3H), 1,5 – 1,8 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,91 – 4,00, 4,17 – 4,26* (m, 1H), 4,78 – 5,2 (m, 2H), 5,22*, 5,58 (d, 1H), 5,78*, 6,25 (s, 1H), 7,58 – 7,84 (m, 5H), 7,87 – 7,95 (m, 1H), 7,98 – 8,07 (m, 1H), 8,53, 8,77* (s, 1H), 10,82*, 11,03 (s, 1H).
425		HRMS: calculado para (C ₂₃ H ₂₂ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 569,1181; observado (ESI [M+H] ⁺) 569,1170. Mezcla de diastereómeros y rotámeros; relación principal: secundario = 6:3:1; solamente se indica el isómero principal: ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,06 (d, 3H), 2,87 – 3,03 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 3,51 – 3,68 (m, 1H), 4,76 – 5,26 (m, 3H), 5,76 (s, 1H), 7,70 (ddt, 5H), 7,88 – 7,96 (m, 1H), 7,98 – 8,07 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,49 (s, 1H).
426		HRMS: calculado para (C ₂₄ H ₂₂ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 581,1181; observado (ESI [M+H] ⁺) 581,1191. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros, 5*:1) δ 2,86 – 3,01 (m, 2H), 3,22, 3,24* (s, 3H), 3,26 – 3,45 (m, 1H), 4,22 – 4,37 (m, 2H), 4,66 – 4,73 (m, 2H), 4,75 – 4,94, 5,02 – 5,10* (m, 2H), 5,72*, 5,99 (s, 1H), 7,60 – 7,84 (m, 5H), 7,89 – 7,95 (m, 1H), 8,00 – 8,05 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,70*, 11,03 (s, 1H).
427		HRMS: calculado para (C ₂₅ H ₂₁ F ₆ N ₃ O ₆ S + H) ⁺ 590,1184; observado (ESI [M+H] ⁺) 590,1200. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros, 5:1, datos solo para rotámero principal) δ 0,85 – 1,16 (m, 4H), 2,99 – 3,18 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 5,10 – 5,29 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 7,59 – 7,77 (m, 5H), 7,88 – 7,95 (m, 1H), 7,99 – 8,03 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 10,77 (s, 1H).
428		HRMS: calculado para (C ₂₃ H ₂₀ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 567,1024; observado (ESI [M+H] ⁺) 567,1051. ¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros, 1,4*:1) δ 0,74 – 1,27 (m, 4H), 3,22, 3,23* (s, 3H), 4,82 – 5,01, 5,27 – 5,48* (m, 2H), 5,84*, 6,48 (s, 1H), 6,51, 6,53* (s, 1H), 7,57 – 7,96 (m, 6H), 8,00 – 8,08 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 10,82*, 10,83 (s, 1H).

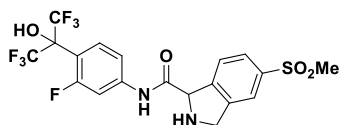
(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura	RMN + MS
429		HRMS: calculado para (C ₂₃ H ₁₉ F ₆ N ₃ O ₅ S + H) ⁺ 564,1028; observado (ESI [M+H] ⁺) 564,1042. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , mezcla de rotámeros, 6*:1) δ 2,70 (t, 2H), 2,83 – 2,99 (m, 2H), 3,23, 3,24* (s, 3H), 4,80 – 5,00, 5,01 – 5,10* (m, 2H), 5,78*, 5,97 (s, 1H), 7,59 – 7,85 (m, 5H), 7,89 – 7,95 (m, 1H), 8,01 – 8,07 (m, 1H), 8,67*, 8,69 (s, 1H), 10,76*, 10,98 (s, 1H).
430		HRMS: calculado para (C ₂₄ H ₂₂ F ₆ N ₄ O ₆ S + H) ⁺ 581,1181; observado (ESI [M+H] ⁺) 581,1183. ¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , mezcla de rotámeros, 5*:1) δ 2,05 – 2,22 (m, 2H), 2,41 – 2,50 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,24 – 3,33 (m, 1H), 4,12 – 4,26 (m, 1H), 4,78 – 4,98 (m, 2H), 5,07, 5,16* (d, 1H), 5,77*, 5,85 (s, 1H), 7,60 – 7,79 (m, 5H), 7,87 – 7,95 (m, 1H), 7,97 – 8,06 (m, 1H), 8,69*, 8,71 (s, 1H), 10,77*, 10,95 (s, 1H).
431		HRMS: calculado para (C ₂₄ H ₂₂ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 581,1181; observado (ESI [M+H] ⁺) 581,1166. ¹ H RMN (300 MHz, mezcla de rotámeros, 4,5*:1) δ 1,94 – 2,12 (m, 2H), 2,38 – 2,63 (m, 2H), 2,71 – 2,96 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,88 – 4,15 (m, 1H), 4,76 – 5,07 (m, 2H), 5,76*, 5,94 (s, 1H), 7,6 – 7,81 (m, 5H), 7,88 – 7,95 (m, 1H), 7,97 – 8,05 (m, 1H), 10,81*, 11,08 (s, 1H).
432		HRMS: calculado para (C ₂₃ H ₂₂ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 569,1181; observado (ESI [M+H] ⁺) 569,1151. Mezcla de diastereómeros y rotámeros; relación principal*: secundario = 7:6:2:1; solamente se indican 2 isómeros principales: ¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,14 – 1,21 (m, 3H), 2,41 – 2,68 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 4,02 – 4,16 (m, 1H), 5,01 – 5,19 (m, 2H), 5,77 (s, 1H), 7,59 – 7,82 (m, 5H), 7,89 – 7,95 (m, 1H), 7,99 – 8,03 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,66, 10,73* (s, 1H).
433		HRMS: calculado para (C ₂₃ H ₂₂ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 569,1181; observado (ESI [M+H] ⁺) 569,1190. Mezcla de diastereómeros/rotámeros; relación principal*: secundario = 6:5:2:1; solamente se indican 2 isómeros principales: ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,14 – 1,21 (m, 3H), 2,40 – 2,55 (m, 1H), 2,58 – 2,66 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 4,04 – 4,13 (m, 1H), 4,64 – 5,15 (m, 3H), 5,76 (s, 1H), 7,58 – 7,82 (m, 5H), 7,88 – 7,94 (m, 1H), 7,98 – 8,05 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,66, 10,72* (s, 1H).
434		HRMS: calculado para (C ₂₆ H ₂₆ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 609,1494; observado (ESI [M+H] ⁺) 609,1520. ¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , mezcla de rotámeros, 12*:1, solamente se indica el isómero principal) δ 1,52 – 1,61 (m, 2H), 1,61 – 1,71 (m, 2H), 1,88 – 2,05 (m, 3H), 2,1 – 2,17 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 5,11 – 5,23 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 7,6 – 7,65 (m, 2H), 7,7 – 7,76 (m, 3H), 7,86 – 7,92 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ejemplo 435: 2-Acetil-N-[3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida



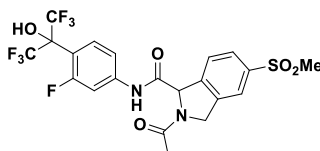
Etapa 1: *N*-[3-Fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



5 Se suspendió 1-((3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)-5-(metilsulfonil)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (402 mg, 0,67 mmol) en acetato de isopropilo (15 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno en IPA (1,473 ml, 7,36 mmol). Se agitó a ta durante una noche. La reacción se concentró al vacío. El residuo se coevaporó con EtOAc (2 x 25 ml), EtOAc/Hept. (1:1, 50 ml) para proporcionar el producto en bruto en forma de su sal clorhidrato. El producto se utilizó en el paso siguiente sin purificación ulterior.

LC/MS: $m/z = 501 [M+H]^+$.

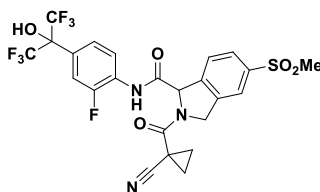
15 **Etapa 2:** 2-Acetil-*N*-[3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



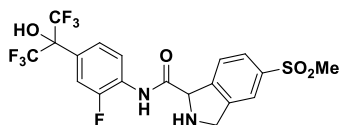
20 Se disolvió *N*-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-5-(metilsulfonil)isoindolin-1-carboxamida, HCl (100 mg, 0,19 mmol) en DCM (1 ml) y a esto se le añadieron trietilamina (0,078 ml, 0,56 mmol) y después se añadió ácido acético (13,42 mg, 0,22 mmol) seguido de T3P (0,222 ml, 0,37 mmol) al 50 % en EtOAc. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con HCl 0,5 M. Las capas se separaron usando un separador de fases y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMSO y se separó por SFC preparativa (condiciones cromatográficas: MeOH/NH₃ 20 mM; columna: Waters BEH 5 μ m 30 x 250 mm) para proporcionar 2-acetil-*N*-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-5-(metilsulfonil)isoindolin-1-carboxamida (79 mg, 78 %).

25 HRMS: calculado para (C₂₁H₁₇F₇N₂O₅S + H)⁺ 543,0825; observado (ESI [M+H]⁺) 543,0830. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 5*:1) δ 1,99, 2,15* (s, 3H), 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,73 – 4,94, 4,99 – 5,1* (m, 2H), 5,71*, 5,94 (s, 1H), 7,49*, 7,54 (dd, 1H), 7,62 – 7,71 (m, 2H), 7,76 – 7,81 (m, 1H), 7,88 – 7,93 (m, 1H), 8,00*, 8,03 (s, 1H), 8,89 (s a, 1H), 10,92 *, 11,15 (s, 1H).

35 **Ejemplo 436:** 2-[(1-Cianociclopropil)carbonil]-*N*-[2-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



40 **Etapa 1:** *N*-[2-Fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

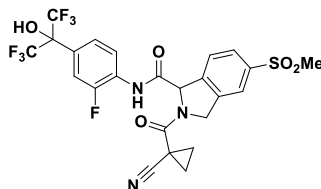


45 Se suspendió 1-((2-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)-5-(metilsulfonil)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (402 mg, 0,67 mmol) en acetato de isopropilo (1,5 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno en IPA (1,5 ml, 7,50 mmol). Se agitó a ta durante una noche. La reacción se concentró al vacío. El residuo se coevaporó con EtOAc y después, EtOAc/Hept (1:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de su sal clorhidrato (353 mg, 99 %). El sólido rosado se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LC/MS: $m/z = 501 [M+H]^+$.

Etapa 2: 2-[(1-Cianociclopropil)carbonil]-*N*-[2-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

5



Se disolvió *N*-(2-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-5-(metilsulfonyl)isoindolin-1-carboxamida, HCl (50 mg, 0,09 mmol) en DCM (1 ml) y a esto se le añadieron trietilamina (0,039 ml, 0,28 mmol) y después se añadió ácido 1-cianociclopropan-1-carboxílico (15,52 mg, 0,14 mmol) seguido de T3P (0,111 ml, 0,19 mmol) al 50 % en EtOAc. La reacción se agitó a ta durante 1 h. El análisis por LCMS indicó la conversión completa en el producto. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con HCl 0,5 M. Las capas se separaron usando un cartucho separador de fases y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMSO y se separó por SFC preparativa (condiciones cromatográficas: MeOH/NH₃ 20 mM; columna: Waters BEH 5 μ m 30 x 250 mm) para proporcionar 2-[(1-cianociclopropan-1-carbonil)-*N*-(2-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-5-(metilsulfonyl)isoindolin-1-carboxamida (31,6 mg, 57,2 %).

HRMS: calculado para (C₂₄H₁₈F₇N₃O₅S + H)⁺ 594,0933; observado (ESI [M+H]⁺) 594,0894. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 6*:1) δ 1,44 – 1,81 (m, 4H), 3,22, 3,23* (s, 3H), 4,86 – 5,00, 5,32 – 5,42* (m, 2H), 6,06*, 6,64 (s, 1H), 7,43 – 7,5 (m, 1H), 7,51 – 7,56 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,93 – 8,02 (m, 2H), 8,03, 8,12* (s, 1H), 8,96 (s a, 1H), 10,74*, 11,11 (s, 1H).

Ejemplos 437-449

Los Ejemplos 437-449 (Tabla 4B) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores.

Ejemplo 437: 2-Acetil-*N*-[2-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 438: *N*-[2-Fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 439: 2-[(1-Cianociclopropil)carbonil]-*N*-[3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 440: *N*-[3-Fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 441: *N*-[2-Fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 442: *N*-[2-Fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 443: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(3-metiloxetan-3-il)carbonil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 444: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)-2-(oxetan-3-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 445: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2-metiloxetan-2-il)carbonil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 446: 2-[(1-Fluorociclopropil)carbonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 447: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(2-metoxibutanoil)-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

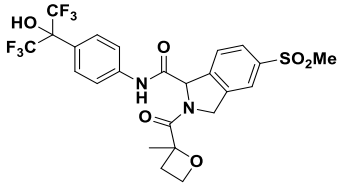
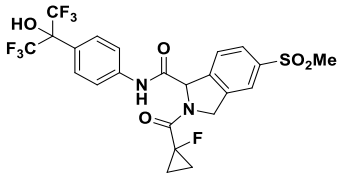
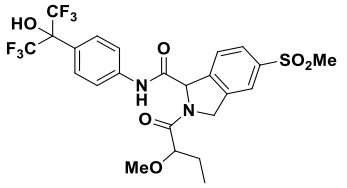
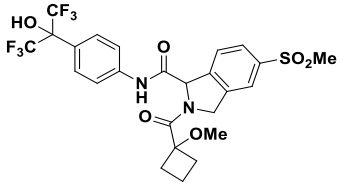
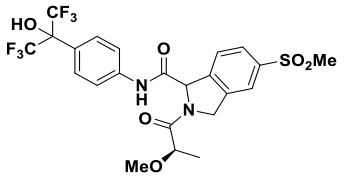
Ejemplo 448: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclobutil)carbonil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 449: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*R*)-2-metoxipropanoil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

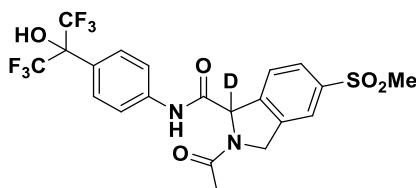
Tabla 4B

Ejemplo N.º	Estructura	RMN + MS
437		HRMS: calculado para (C ₂₁ H ₁₇ F ₇ N ₂ O ₅ S + H) ⁺ 543,0825; observado (ESI [M+H] ⁺) 543,0825. ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros, 4*:1) δ 2,01, 2,15* (s, 3H), 3,22, 3,23* (s, 3H), 4,75 – 4,92, 4,99 – 5,07* (m, 2H) 5,95*, 6,12 (s, 1H), 7,43 – 7,57 (m, 2H), 7,71*, 7,77 (d, 1H), 7,89 – 7,95 (m, 1H), 7,99 – 8,04 (m, 2H), 8,93 (s a, 1H), 10,58*, 10,82 (s, 1H).
438		HRMS: calculado para (C ₂₄ H ₂₂ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 581,1181; observado (ESI [M+H] ⁺) 581,1160. ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros, 2*:1) δ 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,71 – 4,92, 5,04 – 5,16* (m, 2H), 5,76*, 6,00 (s, 1H), 7,50*, 7,54(dd, 1H), 7,62 – 7,87 (m, 3H), 7,89 – 7,93 (m, 1H), 8,03, 8,05* (s, 1H), 8,39, 8,49* (s, 1H) 8,88 (s a, 1H), 10,98*, 11,08 (s, 1H).
439		HRMS: calculado para (C ₂₄ H ₁₈ F ₇ N ₃ O ₅ S + H) ⁺ 594,0933; observado (ESI [M+H] ⁺) 594,0890. ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros, 6*:1) δ 1,49 – 1,87 (m, 4H), 3,21, 3,23* (s, 3H), 4,86 – 5,5, 5,33 – 5,43* (m, 2H), 5,84*, 6,43 (s, 1H), 7,45 – 7,55 (m, 1H), 7,6 – 7,69 (m, 1H), 7,73 – 7,84 (m, 2H), 7,89 – 7,97 (m, 1H), 8,04, 8,13* (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 11,09*, 11,40 (s, 1H).
440		HRMS: calculado para (C ₂₄ H ₂₁ F ₇ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 599,1086; observado (ESI [M+H] ⁺) 599,17. ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros, 1*:1) δ 0,78 – 1,20 (m, 4H), 3,18, 3,22* (s, 3H), 3,21, 3,35* (s, 3H), 4,83 – 5,05, 5,16 – 5,31* (m, 2H), 5,88*, 6,20 (s, 1H), 7,45 – 7,52 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,7 – 7,82 (m, 2H), 7,87 – 7,93 (m, 1H), 8,03, 8,06* (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 11,02, 11,10* (s, 1H).
441		HRMS: calculado para (C ₂₄ H ₂₁ F ₇ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 599,1086; observado (ESI [M+H] ⁺) 599,1094. ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros, 2:1 solamente se indican los principales) δ 0,84 – 1,2 (m, 4H), 3,22 (d, 3H), 3,33 (s, 3H), 5,13 – 5,31 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,49 – 7,56 (m, 1H), 7,76(d, 1H), 7,89 – 7,95 (m, 1H), 7,98 – 8,07 (m, 2H), 8,95 (s, 1H), 10,71 (s, 1H).
442		HRMS: calculado para (C ₂₀ H ₁₅ F ₇ N ₂ O ₅ S + H) ⁺ 529,0668; observado (ESI [M+H] ⁺) 529,0647. ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros, 2:1 solamente se indican los principales) δ 3,23 (s, 3H), 5,02 – 5,16 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,74(d, 1H), 7,92 – 8,04 (m, 3H), 8,48 (s, 1H), 8,95 (s a, 1H), 10,66 (s, 1H).
443		HRMS: calculado para (C ₂₄ H ₂₂ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 581,1181; observado (ESI [M+H] ⁺) 581,1180. ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros >10:1 solamente se indican los principales) δ 1,68 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 4,27 – 4,32 (m, 2H), 4,73 – 4,9 (m, 2H), 4,94 (dd, 2H), 5,81 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,71 – 7,76 (m, 3H), 7,91 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).
444		HRMS: calculado para (C ₂₃ H ₂₀ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 567,1024; observado (ESI [M+H] ⁺) 567,1061. ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆ , mezcla de rotámeros, 4:1 solamente se indican los principales) δ 3,20 (s, 3H), 4,2 – 4,28 (m, 1H), 4,43 – 4,97 (m, 6H), 5,79 (s, 1H), 7,61–7,68 (m, 2H), 7,7 – 7,8 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,71 (s a, 1H), 10,80 (s, 1H).

(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura	RMN + MS
445		<p>HRMS: calculado para (C₂₄H₂₂F₆N₂O₆S + H)⁺ 581,1181; observado (ESI [M+H]⁺) 581,1178.</p> <p>¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆, mezcla 1:1 de diastereómeros, y relación 1:1 de rotámeros, para cada diastereómero) δ 1,51 (s, 0,75H), 1,61 (s, 0,75H), 1,63 (s, 0,75H), 1,64 (s, 0,75H), 2,55 – 2,65 (m, 1H), 2,84 (m, 0,5H), 2,97 (m, 0,5H), 3,19 (s, 0,5H), 3,20 (s, 2,5H), 4,05 – 4,11 (m, 0,25H), 4,25 – 4,3 (m, 0,25H), 4,34 – 4,51 (m, 1,5H), 4,82 – 4,93 (m, 0,25H), 4,95 – 5,03 (m, 1,25H), 5,24 (d, 0,25H), 5,32 (d, 0,25H), 5,84 (d, 0,25H), 5,85 (d, 0,25H), 5,95 (d, 0,25H), 6,49 (d, 0,25H), 7,58 – 7,65 (m, 2H), 7,69 – 7,77 (m, 2,5H), 7,81 (d, 0,5H), 7,87 – 7,91 (m, 1H), 7,99 (s, 0,5H), 8,01 (s, 0,25H), 8,03 (s, 0,25H), 8,6 – 8,69 (m, 1H), 10,58 (s, 0,25H), 10,81 (s, 0,5H), 10,87 (s, 0,25H).</p>
446		<p>HRMS: calculado para (C₂₃H₁₉F₇N₂O₅S + H)⁺ 569,0981; observado (ESI [M+H]⁺) 569,1009.</p> <p>¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 2:1 solamente se indican los principales) δ 1,18 – 1,48 (m, 4H) 3,22 (s, 3H), 5,22 – 5,32 (m, 2H), 5,90 (s, 1H), 7,6 – 7,65 (m, 2H), 7,69 – 7,83 (m, 3H), 7,88 – 7,94 (m, 1H), 8,02 – 8,07 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,85 (s, 1H).</p>
447		<p>HRMS: calculado para (C₂₄H₂₄F₆N₂O₆S + H)⁺ 583,1337; observado (ESI [M+H]⁺) 583,1317.</p> <p>¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆, mezcla 1:1 de diastereómeros y aproximadamente una relación 6:1 de rotámeros para cada diastereómero; solo se indica el rotámero principal para cada diastereómero) δ 0,91 – 0,97 (m, 3H), 1,64 – 1,75 (m, 2H), 3,2 – 3,22 (m, 3H), 3,27 (s, 1,5H), 3,31 (s, 1,5H), 3,99 – 4,06 (m, 1H), 5,08 (dd, 1H), 5,19 (t, 1H), 5,81 (d, 0,5H), 5,87 (d, 0,5H), 7,59 – 7,66 (m, 2H), 7,7 – 7,76 (m, 3H), 7,87 – 7,95 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,82 (s, 0,5H), 10,85 (s, 0,5H).</p>
448		<p>HRMS: calculado para (C₂₅H₂₄F₆N₂O₆S + H)⁺ 595,1337; observado (ESI [M+H]⁺) 595,1374.</p> <p>¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 7:1 solamente se indican los principales) δ 1,52 – 1,61 (m, 1H), 1,76 – 1,86 (m, 1H), 2,04 – 2,11 (m, 1H), 2,15 – 2,26 (m, 1H), 2,44 – 2,49 (m, 1H), 2,57 – 2,65 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 4,92 – 5,09 (m, 2H), 5,88 (d, 1H), 7,59 – 7,66 (m, 2H), 7,69 – 7,78 (m, 3H), 7,89 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).</p>
449		<p>HRMS: calculado para (C₂₃H₂₂F₆N₂O₆S + H)⁺ 569,1181; observado (ESI [M+H]⁺) 569,1174.</p> <p>¹H RMN (600 MHz, DMSO d₆, mezcla 1:1 de diastereómeros y aproximadamente una relación 6:1 de rotámeros para cada diastereómero; solo se indica el rotámero principal para cada diastereómero) δ 1,29 (d, 1,5H), 1,32 (d, 1,5H), 3,21 (s, 3H), 3,27 (s, 1,5H), 3,31 (s, 1,5H), 4,20 (c, 0,5H), 4,27 (c, 0,5H), 5,03 – 5,1 (m, 1H), 5,12 – 5,24 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,84 (d, 1H), 7,56 – 7,66 (m, 2H), 7,69 – 7,76 (m, 3H), 7,91 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 10,82 (s, 0,5H), 10,83 (s, 0,5H).</p>

Ejemplo 450: 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)(1-²H)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



5 Se mezcló 2-acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)isoindolin-1-carboxamida (0,156 g, 0,30 mmol) con CD₃OD (2 ml) y se añadió trietilamina (0,082 ml, 0,59 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se formó un precipitado y la mezcla se diluyó con más CD₃OD (3 ml) y se calentó a 50 °C durante 3 h. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió ácido acético (2,1 equiv.) y la mezcla se repartió entre agua (5 ml) y diclorometano (50 ml). Las capas se separaron en un separador de fases y la capa orgánica se concentró a presión reducida para dar un sólido de color blanco (0,160 g, 102 %). HRMS: calculado para (C₂₁H₁₇DF₆N₂O₅S +H)⁺ 526,0982; observado: (ESI [M+H]⁺) 526,0964. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 2,27 (s, 3H), 3,12 – 3,15 (m, 3H), 5,06 – 5,2 (m, 2H), 7,66 – 7,76 (m, 5H), 7,94 – 7,98 (m, 1H), 8,02 – 8,06 (m, 1H).

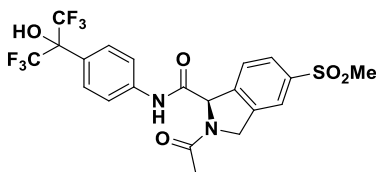
15 Separación de los enantiómeros (1*R*) y (1*S*):

El racemato (0,14 g) se separó en los enantiómeros mediante un sistema de SFC preparativa equipado con una columna YMC SA (IA), 250 x 20, alcohol isopropílico al 35 % 100 en CO₂ (120 bar), flujo: 70 ml/min; el volumen de inyección fue de 5,0 ml de una solución 1/1 de 14 mg/ml de etanol/diclorometano.

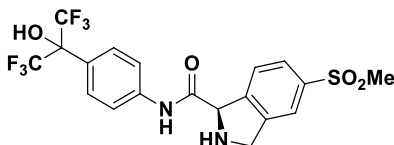
Isómero 1 (pico 1): 0,065g, 99,4 % de e.e. por SFC quiral analítica (condiciones analíticas: columna YMC SA (IA), 150 x 3 mm, 3 μm, 3,5 ml/min, IPA al 40 % en CO₂, 120 bar, 40 °C). HRMS: calculado para (C₂₁H₁₇DF₆N₂O₅S +H)⁺ 526,0982; observado: (ESI [M+H]⁺) 526,0989. ¹H RMN (500 MHz, MeOD, mezcla de rotámeros, 6:1, solamente se indican los datos para el rotámero principal) δ 2,26 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 5,06 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 7,66 – 7,69 (m, 4H), 7,70 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,02 (s, 1H).

Isómero 2 (pico 2): 0,073g, 96,6 % de e.e. por SFC quiral analítica (condiciones analíticas: columna YMC SA (IA), 150 x 3 mm, 3 μm, 3,5 ml/min, IPA al 40 % en CO₂, 120 bar, 40 °C). HRMS: calculado para (C₂₁H₁₇DF₆N₂O₅S +H)⁺ 526,0982; observado: (ESI [M+H]⁺) 526,0978. ¹H RMN (500 MHz, MeOD, mezcla de rotámeros, 6:1, solamente se indican los datos para el rotámero principal) δ 2,26 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 5,07 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 7,66 – 7,69 (m, 4H), 7,70 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,02 (s, 1H).

35 **Ejemplo 451:** (1*R*)-2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



40 **Etapa 1:** (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

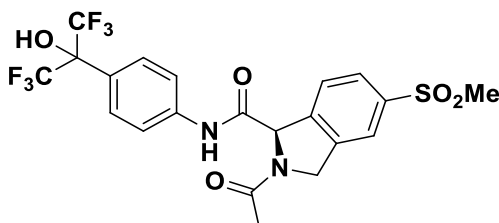


45 Se suspendió 1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)-5-(metilsulfonil)isoindolin-2-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (132 g, 226,6 mmol) en acetato de isopropilo (500 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno en alcohol isopropílico (500 ml, 2500,00 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 16 ½ h y después se transfirió a un matraz de evaporación. Los disolventes se eliminaron a presión reducida a una temperatura de baño de 30 °C y el residuo se coevaporó con EtOAc (2 x 500 ml), EtOAc/Hept (1:1 800 ml) y heptano (2 x 400 ml), y posteriormente se secó al vacío durante 20 h. La sal clorhidrato de (*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)isoindolin-1-carboxamida (125 g, 106 %) se obtuvo en forma de un sólido y se usó sin

purificación adicional en la siguiente etapa.

LC/MS: $m/z = 483$ $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,23 (s, 3H), 4,72 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 5,96 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,97 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,06 b(s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,75 (s a, 1H), 10,96 (s a, 1H), 11,93 (s, 1H).

Etapa 2: (1R)-2-Acetil-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida



Se disolvió clorhidrato de (1R)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-5-(metilsulfonyl)isoindolin-1-carboxamida (125 g, 216,82 mmol) en acetato de etilo (1250 ml). Se añadieron ácido acético (24,82 ml, 433,64 mmol) y piridina (73,8 ml, 867,29 mmol). Se añadió lentamente T3P en acetato de etilo (50 % en EtOAc, 258 ml, 433,64 mmol) durante 10 min y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico (1 M, 2 x 750 ml), $NaHCO_3$ acuoso (4 %, 2 x 750 ml) y agua (500 ml). La capa orgánica se evaporó y la espuma grisácea resultante se trituró y se secó al vacío durante una noche. El sólido en bruto (123 g) se disolvió en EtOAc (300 ml) y el material se filtró a través de un lecho de gel de sílice (450 g) y se eluyó con EtOAc (1000 ml). El filtrado se evaporó, y el producto en bruto se disolvió en EtOAc (600 ml) y se enfrió a 10 °C. Se añadió lentamente *n*-heptano (275 ml). Se añadieron cristales de siembra después de la adición de la mitad del heptano. Después de la adición, la temperatura de la mezcla se elevó a 55 °C durante 50 min. Después, el ciclado entre 10 y 55 °C se repitió dos veces más. El precipitado se eliminó por filtración usando un filtro de vidrio P3 y el sólido se lavó con EtOAc/heptano (1:1 400 ml) y heptano (200 ml), y después se secó en un embudo durante 30 min, antes de secarse en un horno de vacío a 30 °C durante 2 h. Se obtuvo (1R)-2-acetil-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-5-(metilsulfonyl)isoindolin-1-carboxamida (62,6 g, 51,5 %) en forma de un sólido (p.f. = 228 °C).

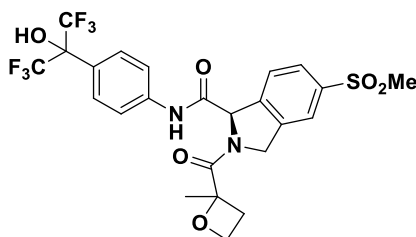
SFC quiral analítica al 99,9 % de e.e. (condiciones analíticas: 1 mg de compuesto/ml en ACN; columna CelluCoat, 150 x 4,6 mm, 3 μ m, 3,5 ml/min, IPA al 25 % en CO_2 , 120 bar, 40 °C, 240 nm). $[\alpha]_D^{589} +108^\circ$ (c = 1,0, CH_3CN , 20 °C).

HRMS: calculado para $(C_{21}H_{18}F_6N_2O_5S + H)^+$ 525,0919; observado: (ESI $[M+H]^+$) 525,0917. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros, 4*:1) δ 1,99, 2,15* (s, 3H), 3,22, 3,23* (s, 3H), 4,79 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,98 – 5,11* (m, 2H), 5,73*, 5,93 (s, 1H), 7,6 – 7,81 (m, 5H), 7,88 – 7,92 (m, 1H), 8,00*, 8,03 (s, 1H), 8,64*, 8,67 (s, 1H), 10,70*, 10,92 (s, 1H).

Las aguas madre se evaporaron y el sólido se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se añadió lentamente heptano (90 ml). Después de añadir aproximadamente la mitad del heptano, se añadieron cristales de siembra, y la mezcla se calentó a 55 °C durante 64 h. El sólido se eliminó por filtración, se lavó con EtOAc/Hept (1:1, 120 ml) y Heptano (2 x 120 ml), se secó en el embudo durante 15 min y después al vacío a 40 °C durante 72 h. Por lo tanto, se obtuvo un segundo lote de (1R)-2-acetil-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-5-(metilsulfonyl)isoindolin-1-carboxamida (30,0 g, 24,7 %) en forma de un sólido. 98,3 % de e.e. por SFC quiral analítica (condiciones analíticas: 1 mg de compuesto/ml en ACN; columna CelluCoat, 150 x 4,6 mm, 3 μ m, 3,5 ml/min, IPA 100 al 25 % en CO_2 , 120 bar, 40 °C, 240 nm). $[\alpha]_D^{589} +103^\circ$ (c = 1,0, ACN).

Los cristales de siembra se obtuvieron a partir de 440 mg de (1R)-2-Acetil-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida en bruto, preparada como se ha descrito anteriormente, por cristalización en EtOAc y heptano, y dejando la mezcla en agitación durante una noche. El sólido se eliminó por filtración para dar un sólido incoloro (377 mg, 85 %) y se lavó con EtOAc/heptano (1:4, 1,3 ml) y heptano (1 ml).

Ejemplo 452: (1*R*)- *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2-metiloxetan-2-il)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



5

Se suspendió (R)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)isoindolin-1-carboxamida, HCl (620 mg, 1,19 mmol) en DCM (10 ml) y a esto se le añadieron ácido 2-metiloxetan-2-carboxílico (278 mg, 2,39 mmol) y piridina (0,242 ml, 2,99 mmol) seguido de T3P (1,423 ml, 2,39 mmol, 50 % en EtOAc). La reacción se agitó a TA durante 1 h. El análisis por LCMS indicó la conversión completa en el producto. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con HCl 0,5 M. Las capas se separaron usando un separador de fases y se concentraron al vacío. El producto en bruto (690 mg) se purificó en un sistema de SFC preparativa equipado con una columna YMC SA (IA), 250 x 20, 5 μM, IPA al 18 % en CO₂ (160 bar), flujo: 70 ml/min; el volumen de inyección fue de 0,30 ml de una solución de 138 mg/ml de etanol.

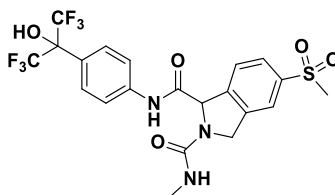
Isómero 1 (pico 1): 160 mg, rendimiento del 23 %; 99,9 % de e.e. por SFC quiral analítica (condiciones analíticas: columna YMC SA (IA), 150 x 4,6 mm, 3 μm, 3,5 ml/min, IPA al 25 % en CO₂, 120 bar, 40 °C). [α]_D⁵⁸⁹ +92° (c = 0,6, CH₃CN).

HRMS: calculado para (C₂₄H₂₂F₆N₂O₆S +H)⁺ 581,1181; observado (ESI [M+H]⁺) 581,1182. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 1:1 relación de rotámeros.) δ 1,51 (s, 1,5H), 1,63 (s, 1,5H), 2,51 - 2,7 (m, 1H), 2,77 - 2,88 (m, 0,5H), 2,87 - 2,97 (m, 0,5H), 3,17 (s, 1,5H), 3,20 (s, 1,5H), 4,34 - 4,56 (m, 2H), 4,89 (d, 0,5H), 4,99 (d, 1H), 5,24 (d, 0,5H), 5,85 (s, 0,5H), 6,49 (s, 0,5H), 7,63 (dd, 2H), 7,69 - 7,78 (m, 2,5H), 7,81 (d, 0,5H), 7,90 (d, 1H), 7,99 (s, 0,5H), 8,03 (s, 0,5H), 8,66 (s, 1H), 10,80 (s, 0,5H), 10,86 (s, 0,5H).

Isómero 2 (pico 2): 172 mg, rendimiento del 25 %; 98,5 % de e.e. por SFC quiral analítica (condiciones analíticas: columna YMC SA (IA), 150 x 4,6 mm, 3 μm, 3,5 ml/min, IPA al 25 % en CO₂, 120 bar, 40 °C). [α]_D⁵⁸⁹ +94° (c = 0,6, CH₃CN).

HRMS: calculado para (C₂₄H₂₂F₆N₂O₆S +H)⁺ 581,1181; observado (ESI [M+H]⁺) 581,1159. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 1:1 relación de rotámeros.) δ 1,61 (s, 1,5H), 1,64 (s, 1,5H), 2,51 - 2,64 (m, 1H), 2,81 - 2,88 (m, 0,5H), 2,97 - 3,03 (m, 0,5H), 3,19 (s, 1,5H), 3,2 (s, 1,5H), 4,04 - 4,12 (m, 0,5H), 4,25 - 4,31 (m, 0,5H), 4,33 - 4,4 (m, 0,5H), 4,46 - 4,52 (m, 0,5H), 4,87 (d, 0,5H), 4,96 (s, 0,5H), 5,02 (d, 0,5H), 5,33 (d, 0,5H), 5,84 (s, 0,5H), 5,95 (s, 0,5H), 7,61 (dd, 2H), 7,73 (dd, 2,5H).

Ejemplo 453: *N*'-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-*N*'-metil-5-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-1,2-dicarboxamida



Se añadió isocianato de metilo (21,99 mg, 0,39 mmol) a una mezcla de *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)isoindolin-1-carboxamida, HCl (100 mg, 0,19 mmol) y trietilamina (0,081 ml, 0,58 mmol) en DCM (1 ml)/THF (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera saturada. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó usando un cartucho separador de fases. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se trituró con DCM. El sólido obtenido se recogió por filtración y se lavó con DCM antes de secarse al vacío. El compuesto del título (84 mg, 81 %) se obtuvo en forma de un sólido incoloro.

HRMS: calculado para (C₂₁H₁₉F₆N₃O₅S +H)⁺ 540,1028; observado: (ESI [M+H]⁺) 540,1050. ¹H RMN (500 MHz, DMSO d₆) δ 2,64 (d, 3H), 3,22 (s, 3H), 4,75 (d, 1H), 4,82 (dd, 1H), 5,66 (d, 1H), 6,59 (c, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,88 (dd, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

50

Ejemplos 454-456

Los Ejemplos 454-456 (Tabla 4C) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores.

Ejemplo 454: *N*²-Etil-*N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-1,2-dicarboxamida

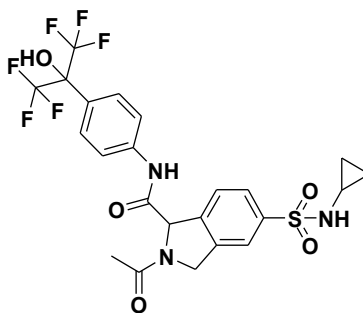
Ejemplo 455: *N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-1,2-dicarboxamida

Ejemplo 456: *N*²-Ciclopropil-*N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-1,2-dicarboxamida

Tabla 4C

Ejemplo N.º	Estructura	RMN + MS
454		HRMS: calculado para (C ₂₂ H ₂₁ F ₆ N ₃ O ₅ S + H) ⁺ 554,1184; observado (ESI [M+H] ⁺) 554,1165. ¹ H RMN (600 MHz, DMSO d ₆) δ 1,06 (t, 3H), 3,05 – 3,17 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 4,75 (d, 1H), 4,82 (dd, 1H), 5,66 (d, 1H), 6,63 (t, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,62 (s, 1H).
455		HRMS: calculado para (C ₂₀ H ₁₇ F ₆ N ₃ O ₅ S + H) ⁺ 526,0871; observado (ESI [M+H] ⁺) 526,0860. ¹ H RMN (500 MHz, DMSO d ₆) δ 3,22 (s, 3H), 4,77 (d, 1H), 4,84 (dd, 1H), 5,64 (d, 1H), 6,23 (s, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,59 (s, 1H).
456		HRMS: calculado para (C ₂₃ H ₂₁ F ₆ N ₃ O ₅ S + H) ⁺ 566,1184; observado (ESI [M+H] ⁺) 566,1182. ¹ H RMN (600 MHz, DMSO d ₆) δ 0,39 – 0,52 (m, 2H), 0,54 – 0,63 (m, 2H), 2,55 – 2,58 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 4,71 (d, 1H), 4,79 (dd, 1H), 5,66 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,62 (s, 1H).

Ejemplo 500: 2-Acetil-5-(ciclopropilsulfamoil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

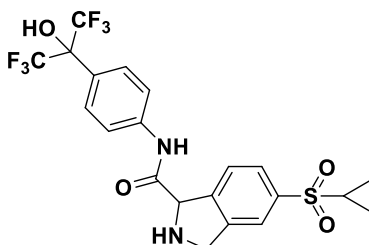


Se añadió DIPEA (0,162 ml, 0,92 mmol) a ácido 2-acetil-5-(ciclopropilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxílico (100 mg, 0,31 mmol), 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (88 mg, 0,34 mmol) y HATU (129 mg, 0,34 mmol) en DCM (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (20 ml), se extrajo con DCM (3 x 20 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 100 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-acetil-5-(ciclopropilsulfamoil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida (40,0 mg, 22,94 %) en forma de un sólido incoloro. LC/MS: m/z=566 [M+H]⁺.

HRMS: calculado para (C₂₃H₂₁F₆N₃O₅S + H)⁺ 566,1184; observado (ESI [M+H]⁺) 566,1185. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 4,5*:1) δ 0,36 – 0,54 (m, 4H), 1,99, 2,15* (s, 3H), 2,08 – 2,10 (m, 1H), 4,76 – 4,93, 5,00 –

5,09* (m, 2H), 5,71*, 5,91 (s, 1H), 7,61 – 7,70 (m, 3H), 7,71 – 7,82 (m, 3H), 7,84 – 7,92 (m, 1H), 8,00, 8,02* (d, 1H), 8,67*, 8,69 (s, 1H), 10,71*, 10,94 (s, 1H).

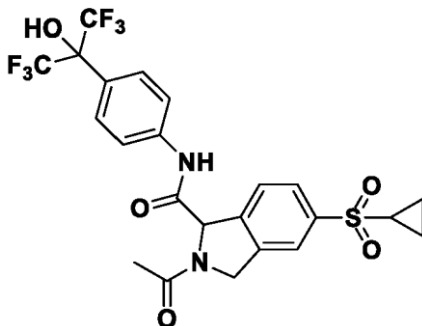
Ejemplo 600: 5-(Ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



Se burbujeó HCl (gas) en una solución de 5-(ciclopropilsulfonil)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,3 g, 2,14 mmol) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se basificó con Na₂CO₃ saturado. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 25 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida C-18, gradiente de elución de MeCN del 0 al 30 % en agua. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-(ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]isoindolin-1-carboxamida (0,750 g, 69,1 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

HRMS: calculado para (C₂₁H₁₈F₆N₂O₄S +H)⁺ 509,0970; observado (ESI [M+H]⁺) 509,0957. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,98 – 1,2 (m, 4H), 2,76 – 2,95 (m, 1H), 3,87 – 4,11 (m, 1H), 4,24 – 4,53 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 7,59 – 7,66 (m, 2H), 7,7 – 7,76 (m, 1H), 7,77 – 7,88 (m, 4H), 8,65 (s, 1H), 10,35 (s, 1H).

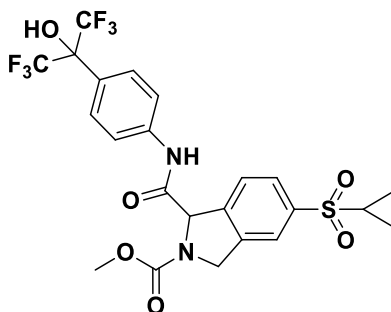
Ejemplo 601: 2-Acetil-5-(ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



Se añadió 5-(ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]isoindolin-1-carboxamida (50 mg, 0,10 mmol) a AcOH (6,2 µl, 0,11 mmol), HATU (41,1 mg, 0,11 mmol) y DIPEA (0,052 ml, 0,30 mmol) en DCM (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (10 ml), se extrajo con DCM (3 x 10 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 70 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: m/z=551 [M+H]⁺.

HRMS: calculado para (C₂₃H₂₀F₆N₂O₅S +H)⁺ 551,1075; observado (ESI [M+H]⁺) 551,1071. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 4,5*:1) 0,97 – 1,27 (m, 4H), 1,98, 2,14* (s, 3H), 2,68 – 2,91 (m, 1H), 4,73 – 5,11 (m, 2H), 5,72*, 5,92 (s, 1H), 7,58 – 7,84 (m, 5H), 7,84 – 7,92 (m, 1H), 7,94 – 8,03 (m, 1H), 8,66, 8,68 (s, 1H), 10,71*, 10,94 (s, 1H).

Ejemplo 602: 5-(Ciclopropilsulfonil)-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de metilo



5 Se añadió gota a gota carbonoclorhidrato de metilo (22,30 mg, 0,24 mmol) a 5-(ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]isoindolin-1-carboxamida (60 mg, 0,12 mmol) en DCM (5 ml) enfriado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

10 La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con DCM (3 x 25 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida C-18, gradiente de elución de MeCN del 10 al 80 % en agua. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 59,8 %) en forma de un sólido. LC/MS: m/z=567 [M+H]⁺.

15 HRMS: calculado para (C₂₃H₂₀F₆N₂O₆S + H)⁺ 567,1024; observado (ESI [M+H]⁺) 567,1041. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 1,3*:1) δ 0,98 – 1,21 (m, 4H), 2,81 – 2,91 (m, 1H), 3,64, 3,71* (s, 3H), 4,79 – 4,91 (m, 2H), 5,68*, 5,70 (s, 1H), 7,61 – 7,68 (m, 2H), 7,69 – 7,78 (m, 3H), 7,84 – 7,9 (m, 1H), 7,96 – 8,02 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,79*, 10,81 (s, 1H).

20 Ejemplos 603-609

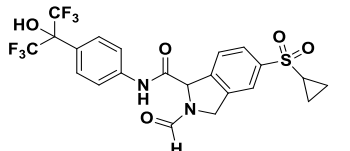
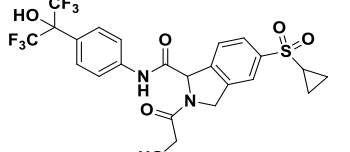
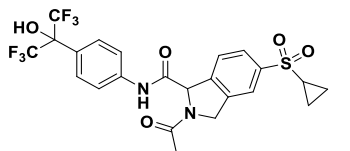
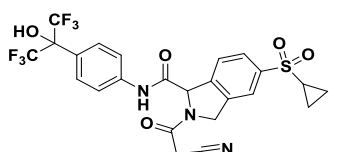
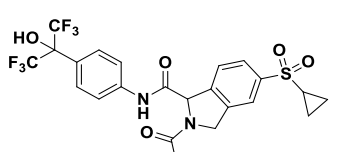
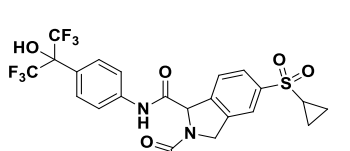
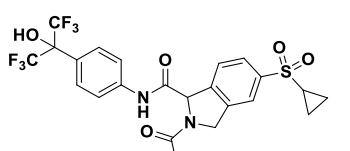
Los Ejemplos 603-609 (Tabla 6) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores. El Ejemplo 610 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para los Ejemplos 314 o 453.

- 25 **Ejemplo 603:** 5-(Ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida
Ejemplo 604: 5-(Ciclopropilsulfonil)-2-formil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida
 30 **Ejemplo 605:** 5-(Ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(hidroxiacetil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida
Ejemplo 606: 5-(Ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(metoxiacetil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida
 35 **Ejemplo 607:** 2-[(1-Cianociclopropil)carbonil]-5-(ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida
Ejemplo 608: 5-(Ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida
Ejemplo 609: 5-(Ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida
 40 **Ejemplo 610:** 5-(Ciclopropilsulfonil)-*N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-*N*²-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-1,2-dicarboxamida

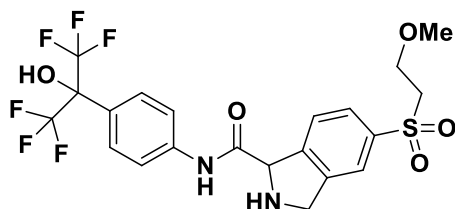
Tabla 6

Ejemplo N.º	Estructura	RMN + MS
603		HRMS: calculado para (C ₂₆ H ₂₄ F ₆ N ₂ O ₆ S + H) ⁺ 607,1337; observado (ESI [M+H] ⁺) 607,1351. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , mezcla de rotámeros, 2,3*:1) δ 0,84 – 1,21 (m, 8H), 2,80 – 2,90 (m, 1H), 3,19, 3,36* (s, 3H), 4,85 – 5,04, 5,19 – 5,31* (m, 2H), 5,90*, 6,22 (s, 1H), 7,60 – 7,69 (m, 2H), 7,70 – 7,84 (m, 3H), 7,86 – 7,91 (m, 1H), 8,00 – 8,06 (m, 1H), 8,66, 8,68* (s, 1H), 10,83, 10,90* (s, 1H).

(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura	RMN + MS
604		<p>HRMS: calculado para (C₂₂H₁₈F₆N₂O₅S + H)⁺ 537,0919; observado (ESI [M+H]⁺) 537,0928.</p> <p>¹H RMN (400 MHz DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 1,8*:1) δ 0,98 – 1,32 (m, 4H), 2,86 (s, 1H), 4,74 – 4,94, 5,04 – 5,19* (m, 2H), 5,78*, 5,99 (s, 1H), 7,61 – 7,69 (m, 2H), 7,71 – 7,93 (m, 4H), 7,98 – 8,06 (m, 1H), 8,40, 8,49* (s, 1H), 8,66*, 8,67 (s, 1H), 10,77*, 10,87 (s, 1H).</p>
605		<p>HRMS: calculado para (C₂₃H₂₀F₆N₂O₆S + H)⁺ 567,1024; observado (ESI [M+H]⁺) 567,1004.</p> <p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 5*:1) δ 0,98 – 1,21 (m, 4H), 2,81 – 2,93 (m, 1H), 3,87 – 4,34 (m, 2H), 4,81 – 5,25 (m, 3H), 5,80*, 6,01 (s, 1H), 7,58 – 7,84 (m, 5H), 7,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 8,67*, 8,69 (s, 1H), 10,77*, 10,95 (s, 1H).</p>
606		<p>HRMS: calculado para (C₂₄H₂₂F₆N₂O₆S + H)⁺ 581,1181; observado (ESI [M+H]⁺) 581,1175.</p> <p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 5*:1) δ 0,97 – 1,29 (m, 5H), 2,80 – 2,92 (m, 1H), 3,27, 3,36* (s, 3H), 3,93 – 4,13, 4,16 – 4,34* (m, 2H), 4,81 – 5,07 (m, 2H), 5,80*, 5,99 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,7 – 7,81 (m, 3H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,97 – 8,03 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,78*, 10,88 (s, 1H).</p>
607		<p>HRMS: calculado para (C₂₆H₂₁F₆N₃O₅S + H)⁺ 602,1184; observado (ESI [M+H]⁺) 602,1210.</p> <p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 6*:1) δ 0,98 – 1,17 (m, 4H), 1,52 – 1,65 (m, 2H), 1,65 – 1,78 (m, 2H), 2,80 – 2,92 (m, 1H), 4,86 – 5,00, 5,32 – 5,43* (m, 2H), 5,85*, 6,44 (s, 1H), 7,60 – 7,69 (m, 2H), 7,69 – 7,81 (m, 3H), 7,86 – 7,99 (m, 1H), 8,00 – 8,14 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,89*, 11,22 (s, 1H).</p>
608		<p>HRMS: calculado para (C₂₆H₂₄F₆N₂O₆S + H)⁺ 607,1337; observado (ESI [M+H]⁺) 607,1342.</p> <p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, mezcla de 4 isómeros, solamente se indican 2 isómeros principales) δ 0,97 – 1,27 (m, 4H), 1,72 – 2,00 (m, 2H), 2,00 – 2,27 (m, 2H), 2,80 – 2,91 (m, 1H), 3,75 – 3,91 (m, 2H), 4,69 – 4,78 (m, 1H), 5,00 – 5,24 (m, 2H), 5,77*, 5,79 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,68 – 7,77 (m, 3H), 7,84 – 7,91 (m, 1H), 7,95 – 8,01 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,78*, 10,80 (s, 1H).</p>
609		<p>HRMS: calculado para (C₂₆H₂₄F₆N₂O₆S + H)⁺ 607,1337; observado (ESI [M+H]⁺) 607,1320.</p> <p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, mezcla de 4 isómeros, solamente se indican 2 isómeros principales) δ 1,00 – 1,16 (m, 4H), 1,81 – 1,93 (m, 2H), 2,00 – 2,27 (m, 2H), 2,79 – 2,9 (m, 1H), 3,73 – 3,92 (m, 2H), 4,68 – 4,79 (m, 1H), 5,00 – 5,13 (m, 1H), 5,13 – 5,24 (m, 1H), 5,77*, 5,78 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,68 – 7,77 (m, 3H), 7,84 – 7,90 (m, 1H), 7,95 – 8,01 (m, 1H), 8,63 – 8,72 (m, 1H), 10,78*, 10,80 (s, 1H).</p>
610		<p>HRMS: calculado para (C₂₃H₂₁F₆N₃O₅S + H)⁺ 566,1184; observado (ESI [M+H]⁺) 566,1199.</p> <p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,98 – 1,08 (m, 2H), 2,65 (d, 3H), 2,81-2,94 (m, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,83 (dd, 1H), 5,67 (d, 1H), 6,60 (c, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,63 (s, 1H).</p>

Ejemplo 700: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-metoxietil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

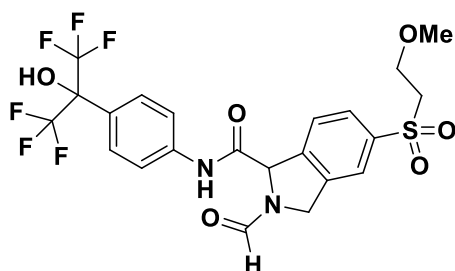


5 Se pasó HCl (gas) (0,171 ml, 5,63 mmol) a través de una solución de 1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)-5-((2-metoxietil)sulfonil)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (3,53 g, 5,63 mmol) en DCM (35 ml).

10 La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se basificó con NaHCO₃ saturado. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 50 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida C-18, gradiente de elución de MeCN del 0 al 50 % en agua. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (2,110 g, 71,1 %) en forma de un sólido. LC/MS: *m/z*=527 [M+H]⁺.

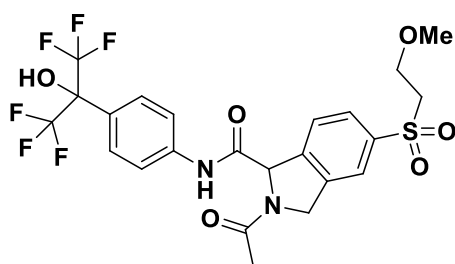
15 HRMS: calculado para (C₂₁H₂₀F₆N₂O₅S +H)⁺ 527,1075; observado (ESI [M+H]⁺) 527,1071. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,10 (s, 3H), 3,51 – 3,65 (m, 4H), 4,38 (s, 2H), 5,08 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,74 – 7,89 (m, 4H), 8,63 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).

20 **Ejemplo 701:** 2-Formil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-metoxietil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



25 Se añadió DIPEA (0,080 ml, 0,46 mmol) a *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-metoxietil)sulfonil]isoindolin-1-carboxamida (80 mg, 0,15 mmol), ácido fórmico (13,99 mg, 0,30 mmol) y HATU (63,6 mg, 0,17 mmol) en DCM (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (15 ml), se extrajo con DCM (3 x 20 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida C-18, gradiente de elución de MeCN del 0 al 50 % en agua. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (67,0 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: *m/z*=555 [M+H]⁺. HRMS: calculado para (C₂₂H₂₀F₆N₂O₆S +H)⁺ 555,1024; observado (ESI [M+H]⁺) 555,117. ¹H RMN (300MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 1,7*:1) δ 3,11 (s, 3H), 3,63 (s, 4H), 4,72 – 4,94, 5,03 – 5,21* (m, 2H), 5,78*, 6,00 (s, 1H), 7,59 – 7,94 (m, 6H), 8,02 (s, 1H), 8,40, 8,50* (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,79*, 10,89 (s, 1H).

35 **Ejemplo 702:** 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-metoxietil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

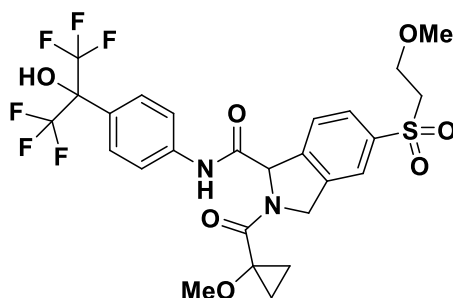


40 Siguiendo el procedimiento en el ejemplo 701 pero usando ácido acético en lugar de ácido fórmico, se obtuvo un aceite de color pardo después del tratamiento. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida C-18, gradiente

de elución de MeCN del 0 al 30 % en agua. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 6,67 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: $m/z=569$ $[M+H]^+$.

HRMS: calculado para $(C_{23}H_{22}F_6N_2O_6S + H)^+$ 569,1181; observado (ESI $[M+H]^+$) 569,1197. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros, 4,2*:1) δ 1,98, 2,14* (s, 3H), 3,06 – 3,11 (m, 3H), 3,60 (s, 4H), 4,72 – 5,08 (m, 2H), 5,72*, 5,95 (s, 1H), 7,57 – 7,80 (m, 5H), 7,82 – 7,88 (m, 1H), 7,93 – 8,00 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,73*, 11,01 (s, 1H).

Ejemplo 703: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-5-[(2-metoxietil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



Seguir el procedimiento en el ejemplo 701, pero usando ácido 1-metoxiciclopropanocarboxílico en lugar de ácido fórmico, proporcionó un sólido incoloro en forma del producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida C-18, gradiente de elución de MeCN del 0 al 70 % en agua. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar

N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(1-metoxiciclopropanocarboxil)-5-[(2-metoxietil)sulfonil]isoindolin-1-carboxamida (50,8 mg, 86 %) en forma de un sólido incoloro. HRMS: calculado para $(C_{26}H_{26}F_6N_2O_7S + H)^+$ 625,1443; observado (ESI $[M+H]^+$) 625,1461. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros, 2,2*:1) δ 0,83 – 1,27 (m, 4H), 3,11, 3,12* (s, 3H), 3,19, 3,36* (s, 3H), 3,55 – 3,66 (m, 4H), 4,86 – 5,04, 5,18 – 5,31* (m, 2H), 5,90*, 6,22 (s, 1H), 7,60 – 7,68 (m, 2H), 7,7 – 7,82 (m, 3H), 7,84 – 7,91 (m, 1H), 7,98 – 8,05 (m, 1H), 8,66, 8,68* (s, 1H), 10,82, 10,90* (s, 1H).

Los **Ejemplos 704-706** (Tabla 7) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores. El Ejemplo 707 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para los Ejemplos 314 o 453.

Ejemplo 704: 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-[(2-metoxietil)sulfonil]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de metilo

Ejemplo 705: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(hidroxiacetil)-5-[(2-metoxietil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 706: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(metoxiacetil)-5-[(2-metoxietil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Ejemplo 707: *N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-metoxietil)sulfonil]-*N*²-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-1,2-dicarboxamida

Tabla 7

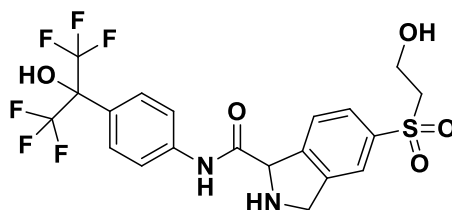
Ejemplo N.º	Estructura	RMN + MS
704		HRMS: calculado para $(C_{23}H_{22}F_6N_2O_7S + H)^+$ 585,1130; observado (ESI $[M+H]^+$) 585,1130. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros, 1,4*:1) δ 3,09 (s, 3H), 3,56 – 3,73 (m, 7H), 4,80 – 4,91 (m, 2H), 5,68 (m, 1H), 7,56 – 7,77 (m, 5H), 7,86 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,77, 10,79* (s, 1H).
705		HRMS: calculado para $(C_{23}H_{22}F_6N_2O_7S + H)^+$ 585,1130; observado (ESI $[M+H]^+$) 585,1145. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros, 5*:1) δ 3,09 (s, 3H), 3,57 – 3,64 (m, 4H), 3,86 – 4,33 (m, 2H), 4,80 – 5,10 (m, 3H), 5,79*, 6,00 (s, 1H), 7,59 – 7,66 (m, 2H), 7,68 – 7,80 (m, 3H), 7,83 – 7,91 (m, 1H), 7,93 – 8,02 (s, 1H), 8,66*, 8,68 (s, 1H), 10,75*, 10,92 (s, 1H).

(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura	RMN + MS
706		HRMS: calculado para (C ₂₄ H ₂₄ F ₆ N ₂ O ₇ S +H) ⁺ 599,1287; observado (ESI [M+H] ⁺) 599,1309. ¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , mezcla de rotámeros, 4*:1) δ 3,09 (s, 3H), 3,26, 3,36* (s, 3H), 3,61 (s, 4H), 3,93 – 4,12, 4,17 – 4,32* (m, 2H), 4,78 – 5,16 (m, 2H), 5,79*, 5,99 (s, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,68 – 7,81 (m, 3H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8. 1 Hz, 1H), 7,95 – 8,01 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,79* 10,89 (s, 1H).
707		HRMS: calculado para (C ₂₃ H ₂₃ F ₆ N ₂ O ₆ S +H) ⁺ 584,1290; observado (ESI [M+H] ⁺) 584,1282. ¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,65 (d, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,63 (s, 4H), 4,75 (d, 1H), 4,84 (d, 1H), 5,67 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,64 (s, 1H).

Ejemplo 800: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-hidroxietil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

5



Se añadió dietilamina (59,7 mg, 0,82 mmol) a 1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)-5-((2-hidroxietil)sulfonil)isoindolin-2-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (60 mg, 0,08 mmol) en DCM (3 ml) a 25 °C durante un periodo de 10 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 4 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 50 al 70 % de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-((2-hidroxietil)sulfonil)isoindolin-1-carboxamida (25,0 mg, 59,7 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: *m/z*=513 [M+H]⁺.

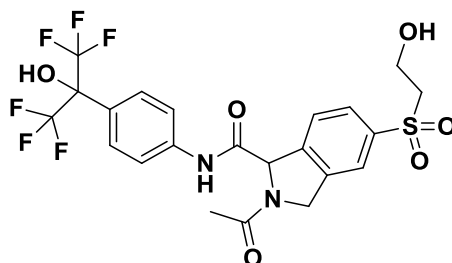
10

15

HRMS: calculado para (C₂₀H₁₈F₆N₂O₅S +H)⁺ 513,0919; observado (ESI [M+H]⁺) 513,0927. ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 4,5*:1, only isómero mayoritario reported) δ 3,43 (t, 2H), 3,67 (c, 2H), 3,94 (s a, 1H), 4,33 – 4,46 (m, 2H), 4,86 (t, 1H), 5,09 (s, 1H), 7,57 – 7,65 (m, 2H), 7,68 – 7,74 (m, 1H), 7,76 – 7,87 (m, 4H), 8,64 (s, 1H), 10,34 (s, 1H).

20

Ejemplo 801: 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-hidroxietil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



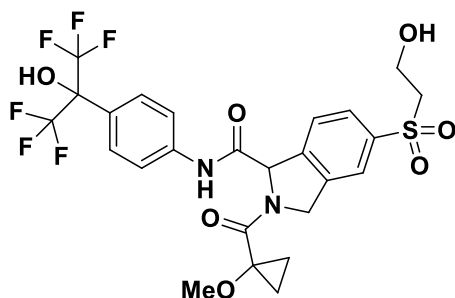
25

Se añadió gota a gota tribromoborano (485 mg, 1,93 mmol) a 2-acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-((2-metoxietil)sulfonil)isoindolin-1-carboxamida (220 mg, 0,39 mmol) en DCM (20 ml) enfriado a -40 °C durante un periodo de 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (25 ml), se extrajo con DCM (3 x 25 ml). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con DCM (20 ml) y se secó al vacío para proporcionar 2-acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-((2-hidroxietil)sulfonil)isoindolin-1-carboxamida (42,0 mg, 17,95 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: *m/z* = 555 [M+H]⁺.

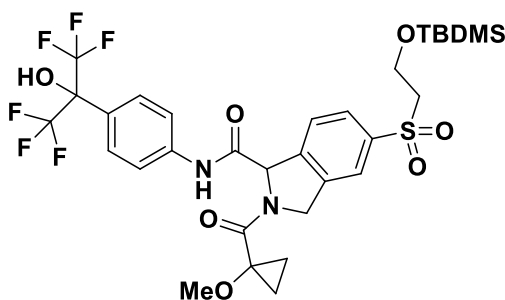
30

HRMS: calculado para $(C_{22}H_{20}F_6N_2O_6S + H)^+$ 555,1024; observado $(ESI [M+H]^+)$ 555,1019. 1H RMN (300MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros, 4,4*:1) δ 1,98, 2,14* (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 3,67 (c, 2H), 4,78 – 4,91, 5,00 – 5,07* (m, 3H), 5,74*, 5,92 (s, 1H), 7,58 – 7,78 (m, 5H) 7,83 – 7,89 (m, 1H), 7,93 – 8,00 (m, 1H), 8,64*, 8,67 (s, 1H), 10,70*, 10,94 (s, 1H).

Ejemplo 802: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-hidroxi)etil]sulfonil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



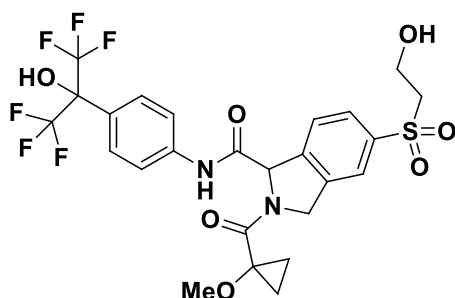
Etapa 1: 5-((2-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)etil)sulfonil)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(1-metoxiciclopropanocarbonil)isoindolin-1-carboxamida



Se añadió DIPEA (0,084 ml, 0,48 mmol) a 5-((2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)sulfonil)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)isoindolin-1-carboxamida (100 mg, 0,16 mmol), ácido 1-metoxiciclopropanocarboxílico (37,1 mg, 0,32 mmol) y HATU (66,7 mg, 0,18 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución de EtOAc del 0 al 70 % en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 104 %) en forma de una película seca incolora.

LC/MS: $m/z=725 [M+H]^+$.

Etapa 2: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-hidroxi)etil]sulfonil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

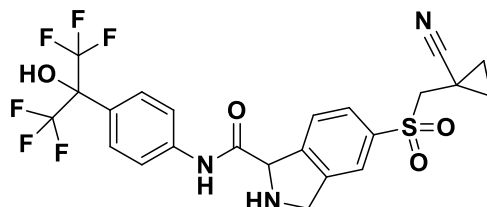


Se añadió trifluorhidrato de trietilamina (0,270 ml, 1,66 mmol) a 5-((2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)sulfonil)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(1-metoxiciclopropanocarbonil)isoindolin-1-carboxamida (120 mg, 0,17 mmol) en THF (6 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna XBridge Prep C18 OBD usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían TFA al 0,1 %) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (32,0 mg,

31,7 %) en forma de un sólido incoloro.

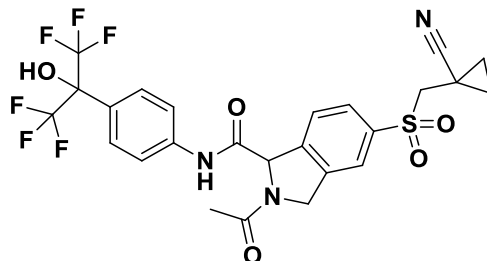
HRMS: calculado para $(C_{25}H_{24}F_6N_2O_7S + H)^+$ 611,1287; observado (ESI $[M+H]^+$) 611,1304. 1H RMN (400MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros, 2,2*:1) δ 0,87 – 1,22 (m, 4H), 3,20, 3,36* (s, 3H), 3,46 (t, 2H), 3,69 (c, 2H), 4,85 – 5,31 (m, 3H), 5,90*, 6,22 (s, 1H), 7,61 – 7,68 (m, 2H), 7,71 – 7,82 (m, 3H), 7,86 – 7,91 (m, 1H), 7,98 – 8,04 (m, 1H), 8,66, 8,68* (s, 1H), 10,82, 10,89* (s, 1H).

Ejemplo 900: 5-(((1-Cianociclopropil)metil)sulfonyl)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida



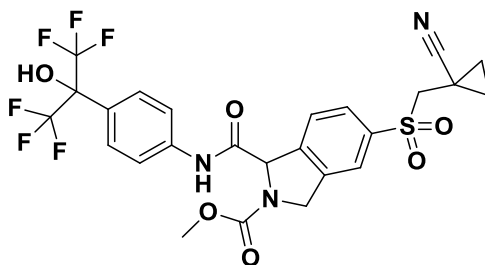
Se añadió dietilamina (1,5 ml, 0,19 mmol) a 5-(((1-cianociclopropil)metil)sulfonyl)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)isoindolin-2-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (150 mg, 0,19 mmol) en DCM (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a ta durante 14 horas. Se detectó 5-(((1-cianociclopropil)metil)sulfonyl)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]isoindolin-1-carboxamida (100 mg, 94 %) por LCMS. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida C-18, gradiente de elución de MeCN del 0 al 40 % en agua. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-(((1-cianociclopropil)metil)sulfonyl)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]isoindolin-1-carboxamida (100 mg, 94 %). LC/MS: $m/z=548$ $[M+H]^+$. HRMS: calculado para $(C_{23}H_{19}F_6N_3O_4S + H)^+$ 548,1087; observado (ESI $[M+H]^+$) 548,1098. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,99 – 1,13 (m, 2H), 1,27 – 1,31 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 5,12 (s, 1H), 7,60 – 7,89 (m, 7H), 8,64 (s, 1H), 10,34 (s, 1H).

Ejemplo 901: 2-Acetil-5-(((1-cianociclopropil)metil)sulfonyl)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida



Se añadió Ac_2O (0,138 ml, 1,46 mmol) a 5-(((1-cianociclopropil)metil)sulfonyl)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]isoindolin-1-carboxamida (80 mg, 0,15 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se trató con agua (5 ml), se extrajo con DCM (3 x 10 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color blanco. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: columna XBridge Prep C18 OBD, 5 μm , 19 * 150 mm; Fase móvil A: Waters (TFA al 0,05 %), Fase móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 10 % de B al 54 % de B en 7 min; 254/220 nm. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-acetil-5-(((1-cianociclopropil)metil)sulfonyl)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]isoindolin-1-carboxamida (60,0 mg, 69,7 %). LC/MS: $m/z=590$ $[M+H]^+$. HRMS: calculado para $(C_{25}H_{21}F_6N_3O_5S + H)^+$ 590,1184; observado (ESI $[M+H]^+$) 590,1185. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros, 4*:1) δ 1,00 – 1,04 (m, 2H), 1,29 – 1,33 (m, 2H), 2,00, 2,16* (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 4,85 – 5,07 (m, 2H), 5,75*, 5,96 (s, 1H), 7,62 – 8,04 (m, 7H), 8,66*, 8,68 (s, 1H), 10,71*, 10,93 (s, 1H).

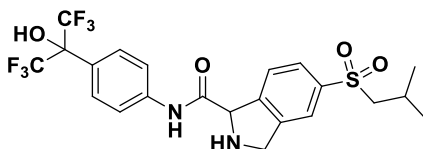
Ejemplo 902: 5-(((1-cianociclopropil)metil)sulfonyl)-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de metilo



5 Se añadió gota a gota carbonoclorhidrato de metilo (69,0 mg, 0,73 mmol) a 5-(((1-cianociclopropil)metil)sulfonyl)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]isoindolin-1-carboxamida (80 mg, 0,15 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C durante un periodo de 10 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se trató con agua (10 ml), se extrajo con DCM (3 x 10 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 * 250 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (FA al 0,1 %), Fase móvil B: ACN; Caudal: 25 ml/min; Gradiente: 52 % de B a 52 % de B en 6 min; 254/220 nm; Tr: 5,50 min. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-(((1-cianociclopropil)metil)sulfonyl)-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]isoindolin-2-carboxilato de metilo (60,0 mg, 67,8 %).

LC/MS: m/z=606 [M+H]⁺. HRMS: calculado para (C₂₅H₂₁F₆N₃O₆S +H)⁺ 606,1133; observado (ESI [M+H]⁺) 606,1160. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 1,5*:1) δ 1,00 – 1,01 (m, 2H), 1,26 – 1,30 (m, 2H), 3,61 – 3,76 (m, 5H), 4,87 (s, 2H), 5,67 – 5,74 (m, 1H), 7,63 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 7,72 – 7,76 (m, 3H), 7,90 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,78*, 10,80 (s, 1H).

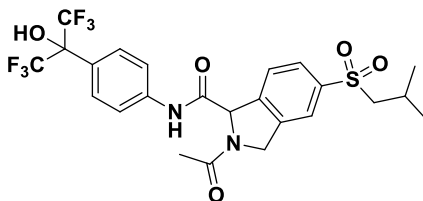
Ejemplo 1000: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-metilpropil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



25 Se disolvió 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-[(2-metilpropil)sulfonyl]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo (130 mg, 0,21 mmol) en acetato de isopropilo (1 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno 5 M en IPA (1 ml, 5,00 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se co-evaporó con EtOAc/Hept (1:1 20 ml). Se obtuvo sal HCl de *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-metilpropil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida (100 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanquecino. El material se utilizó sin purificación adicional.

LC/MS: m/z= 525 [M+H]⁺.

Ejemplo 1001: 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-metilpropil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

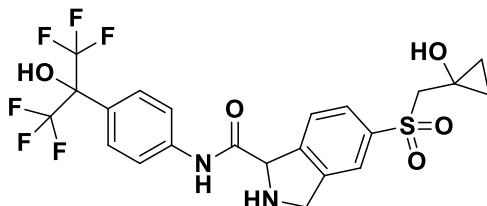


40 Se disolvió sal HCl de *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-metilpropil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida (60 mg, 0,11 mmol) en DCM (5 ml) y a esto se le añadieron trietilamina (0,045 ml, 0,32 mmol) y ácido acético (7,35 µl, 0,13 mmol) seguido de T3P (solución al 50 % en EtOAc) (0,127 ml, 0,21 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas se separaron usando un cartucho separador de fases y el DCM se eliminó al vacío. Se purificó una muestra para cribado biológico: - Instrumento: SFC-MS. Condiciones cromatográficas: MeOH/NH₃ 20 mM.

Columna: Waters Acquity UPC2 BEH 2-EP 3,5 μm 3 x 100 mm. 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-metilpropil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida (42,5 mg, 70,1 %)

HRMS: calculado para $(\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{H})^+$ 567,1388; observado: (ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$) 567,1381. ^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, mezcla de rotámeros, 4*:1) δ 0,96 (d, 3H), 0,98 (d, 3H), 1,99 - 2,05 (m, 1H), 1,99, 2,14* (s, 3H), 3,20, 3,22* (d, 2H), 4,75 - 4,91, 5 - 5,09* (m, 2H), 5,72*, 5,92 (s, 1H), 7,6 - 7,79 (m, 5H), 7,87 (d, 1H), 7,97*, 8,00 (s, 1H), 8,68 (s a, 1H), 10,71*, 10,94 (s, 1H).

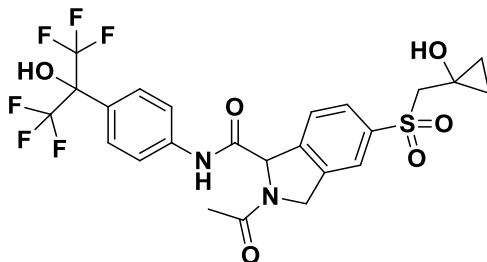
Ejemplo 1100: *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[[1-(1-hidroxiciclopropil)metil]sulfonyl]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



Se añadió TFA (3 ml, 40 mmol) a 5-(((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metil)sulfonyl)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (60 mg, 0,08 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD, 5 μm , 19 * 150 mm; Fase móvil A: Waters (TFA al 0,05 %), Fase móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 10 % de B al 54 % de B en 7 min; 254/220 nm. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(((1-hidroxiciclopropil)metil)sulfonyl)isoindolin-1-carboxamida (sal TFA) (40,0 mg, 61,5 %).

LC/MS: $m/z = 539[\text{M} + \text{H}]^+$. HRMS: calculado para $(\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{H})^+$ 539,1075; observado: (ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$) 539,1069. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,51 - 0,61 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 4,76 (dd, $J = 25,2, 15,0\text{Hz}$, 2H), 5,35 (s a, 1H), 5,74 (s, 1H), 7,69 - 7,79 (m, 4H), 7,82 - 7,88 (m, 1H), 7,92 - 7,98 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 11,28 (s, 1H).

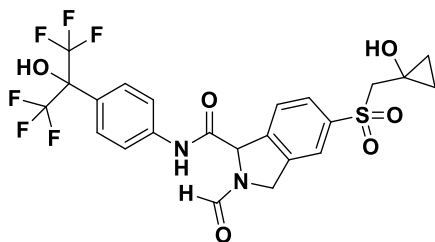
Ejemplo 1101: 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[[1-(1-hidroxiciclopropil)metil]sulfonyl]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



Se añadió Ac_2O (15,17 mg, 0,15 mmol) a *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(((1-hidroxiciclopropil)metil)sulfonyl)isoindolin-1-carboxamida (80 mg, 0,15 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD, 5 μm , 19 * 150 mm; Fase móvil A: Waters (TFA al 0,05 %), Fase móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 10 % de B al 54 % de B en 7 min; 254/220 nm. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(((1-hidroxiciclopropil)metil)sulfonyl)isoindolin-1-carboxamida (40,0 mg, 46,4 %).

LC/MS: $m/z = 581[\text{M} + \text{H}]^+$. HRMS: calculado para $(\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_6\text{S} + \text{H})^+$ 581,1181; observado: (ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$) 581,1208. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, mezcla de rotámeros, 4*:1) δ 0,48-0,60 (m, 4H), 2,00, 2,16* (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 4,76 - 5,10 (m, 2H), 5,34, 5,35* (s, 1H), 5,73*, 5,93 (s, 1H), 7,62 - 7,77 (m, 5H), 7,85 - 7,91 (m, 1H), 7,95 - 8,00 (m, 1H), 8,65*, 8,67 (s, 1H), 10,70*, 10,93 (s, 1H).

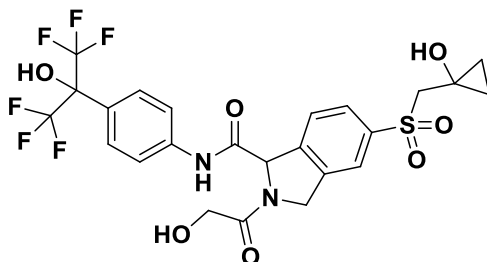
Ejemplo 1102: 2-Formil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(((1-hidrox ciclopropil)metil)sulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



5 Se añadió DIPEA (0,052 ml, 0,30 mmol) a *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(((1-hidrox ciclopropil)metil)sulfonyl)isoindolin-1-carboxamida (80 mg, 0,15 mmol), ácido fórmico (68,4 mg, 1,49 mmol) y HATU (169 mg, 0,45 mmol) en DCM (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: columna XBridge Prep C18 OBD, 5 μ m, 19 * 150 mm; Fase móvil A: Waters (TFA al 0,05 %), Fase móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 10 % de B al 54 % de B en 7 min; 254/220 nm. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-formil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(((1-hidrox ciclopropil)metil)sulfonyl)isoindolin-1-carboxamida (62,0 mg, 59,0 %).

15 LC/MS: m/z = 567 [M+H]⁺. HRMS: calculado para (C₂₃H₂₀F₆N₂O₆S + H)⁺ 567,1024; observado: (ESI [M+H]⁺) 567,1004. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 1,7*:1) δ 0,48 – 0,61 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 4,74 – 4,92, 5,02 – 5,18* (m, 2H), 5,34, 5,35* (s, 1H), 5,77*, 5,99 (s, 1H), 7,63 – 7,84 (m, 5H), 7,87 – 7,93 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,40, 8,49* (s, 1H), 8,65*, 8,67 (s, 1H), 10,76*, 10,86 (s, 1H).

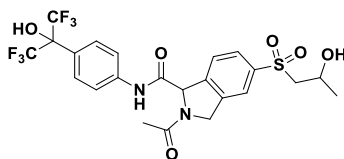
20 **Ejemplo 1103:** *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(hidroxiacetil)-5-(((1-hidrox ciclopropil)metil)sulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



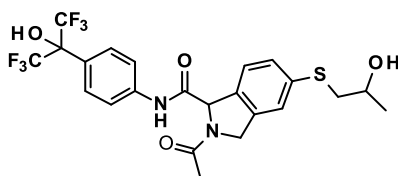
25 Se añadió DIPEA (0,058 ml, 0,33 mmol) a *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(((1-hidrox ciclopropil)metil)sulfonyl)isoindolin-1-carboxamida (60 mg, 0,11 mmol), ácido 2-hidroxiacético (42,4 mg, 0,56 mmol) y HATU (169 mg, 0,45 mmol) en DCM (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con NH₄Cl (5 ml), se extrajo con DCM (3 x 10 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar una película seca incolora. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: CHIRALPAK IF, 2 * 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: Hex--HPLC, Fase móvil B: EtOH--HPLC; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 30 B a 30 B en 16 min; 220/254 nm; Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(2-hidroxiacetil)-5-(((1-hidrox ciclopropil)metil)sulfonyl)isoindolin-1-carboxamida (18,00 mg, 27,1 %).

35 LC/MS: m/z = 597 [M+H]⁺. HRMS: calculado para (C₂₄H₂₂F₆N₂O₇S + H)⁺ 597,1130; observado: (ESI [M+H]⁺) 597,1130. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de rotámeros, 5*:1) δ 0,49 – 0,59 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,85 – 4,31 (m, 2H), 4,83 – 5,21 (m, 3H), 5,35, 5,36* (s, 1H), 5,79*, 6,00 (s, 1H), 7,63 – 7,78 (m, 5H), 7,88 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,94 – 8,01 (m, 1H), 8,67*, 8,68 (s, 1H), 10,76*, 10,93 (s, 1H).

Ejemplo 1200: 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-hidroxiopropil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

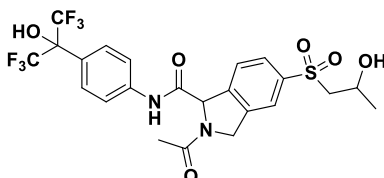


5 **Etapa 1:** 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-hidroxiopropil)tio]isoindolin-1-carboxamida



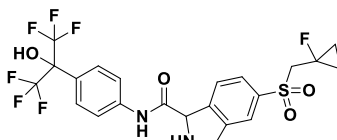
10 Una solución de 2-acetil-5-bromo-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]isoindolin-1-carboxamida (83 mg, 0,16 mmol) en dioxano (1,5 ml) se desgasificó antes de añadir Xantphos (9,14 mg, 0,02 mmol), DIPEA (0,033 ml, 0,19 mmol), Pd₂(dba)₃ (7,24 mg, 7,90 μmol) y 1-mercaptopropan-2-ol (102 mg, 1,11 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 40 min. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 0-40 % en heptano. Se obtuvo 2-acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-hidroxiopropil)tio]isoindolin-1-carboxamida (60,0 mg, 70,8 %) en forma de una espuma. LC/MS: m/z= 535 [M-H]⁻. ¹H RMN (500 MHz, DMSO d₆, mezcla de rotámeros, 4*:1) δ 1,15 (d, 3H), 1,96, 2,12* (s, 3H), 2,87 - 2,96 (m, 1H), 2,98 - 3,04 (m, 1H), 3,72 - 3,8 (m, 1H), 4,63 - 4,97 (m, 3H), 5,56*, 5,74 (s, 1H), 7,24 - 7,44 (m, 3H), 7,59 - 7,66 (m, 2H), 7,69 - 7,76 (m, 2H), 8,62*, 8,65 (s, 1H), 10,55*, 10,78 (s, 1H).

20 **Etapa 2:** 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-hidroxiopropil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida



25 Se disolvió 2-acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-hidroxiopropil)tio]isoindolin-1-carboxamida (60 mg, 0,11 mmol) en DCM (2 ml) y a esto se le añadió *m*CPBA (≥77 %) (60,2 mg, 0,27 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Aún podría observarse sulfóxido en la LCMS. *m*CPBA (≥77 %) (25,06 mg, 0,11 mmol) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min más. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH ac. 1 M. Las capas se separaron y el producto acuoso se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron usando un cartucho separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. Se purificó una muestra para cribado biológico: - Instrumento: SFC2-MS. Condiciones cromatográficas: MeOH/NH₃ 20 mM. Columna: Phenomenex Luna Hilic 5 μ 30 x 250 mm. 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-hidroxiopropil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida (28,4 mg, 44,7 %). HRMS: calculado para (C₂₃H₂₂F₆N₂O₆S +H)⁺ 569,1181; observado: (ESI [M+H]⁺) 569,1178. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 4*:1) δ 1,09 - 1,15 (m, 3H), 1,99, 2,15* (s, 3H), 3,96 - 4,07 (m, 1H), 4,76 - 4,88, 4,99 - 5,08* (m, 2H), 4,90 (d, 1H), 5,72*, 5,92 (s, 1H), 7,59 - 7,78 (m, 5H), 7,86 (d, 1H), 7,95*, 7,98 (s, 1H), 8,67*, 8,70 (s, 1H), 10,70*, 10,94 (d, 1H).

40 **Ejemplo 1300:** 5-[(1-fluorociclopropil)metil]sulfonyl]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

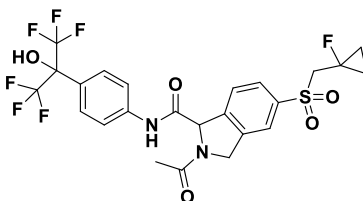


45 Se añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol) a 5-[(1-fluorociclopropil)metil]sulfonyl)-1-[(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)carbamoil]isoindolin-2-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,31 mmol) en DCM (5 ml) enfriado a

0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (10 ml), se extrajo con DCM (3 x 20 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 5-(((1-fluorociclopropil)metil)sulfonyl)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)isoindolin-1-carboxamida (100 mg, 59,3 %) en forma de un aceite.

HRMS: calculado para (C₂₂H₁₉F₇N₂O₄S + H)⁺ 541,1032; observado: (ESI [M+H]⁺) 541,1049. ¹H RMN (300 MHz, DMSO d₆) δ 0,69 – 0,77 (m, 2H), 0,92 – 1,05 (m, 2H), 3,96 (d, 2H), 4,34 – 4,44 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,77 – 7,90 (m, 4H), 8,63 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).

Ejemplo 1301: 2-Acetil-5-(((1-fluorociclopropil)metil)sulfonyl)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxamida



Se añadió gota a gota anhídrido acético (151 mg, 1,48 mmol) a 5-(((1-fluorociclopropil)metil)sulfonyl)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)isoindolin-1-carboxamida (80 mg, 0,15 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C durante un periodo de 10 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con hielo/agua (5 ml), se extrajo con DCM (3 x 10 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD 19 x 150 mm 5 um; Fase móvil A: Agua (TFA al 0,05 %), Fase móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 39 % de B a 47 % de B en 7 min; 254/220 nm; Tr: 6,33 min. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-acetil-5-(((1-fluorociclopropil)metil)sulfonyl)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)isoindolin-1-carboxamida (54 mg, 62 %) en forma de un sólido.

HRMS: calculado para (C₂₄H₂₁F₇N₂O₅S + H)⁺ 583,1138; observado: (ESI [M+H]⁺) 583,1135. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros, 3,5*:1) δ 0,66 – 0,79 (m, 2H), 0,92 – 1,06 (m, 2H), 1,99, 2,14* (s, 3H), 4,00 (d, 2H), 4,78 – 4,90, 5,01 – 5,07* (m, 2H), 5,73*, 5,93 (s, 1H), 7,58 – 7,81 (m, 5H), 7,88 – 7,91 (m, 1H), 7,98 – 8,01 (m, 1H), 8,64*, 8,66 (s, 1H), 10,69*, 10,94 (s, 1H).

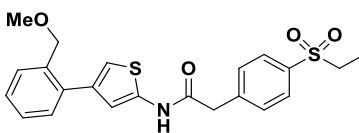
Datos biológicos

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula I son moduladores de ROR γ y sus actividades se determinaron en uno de los siguientes ensayos.

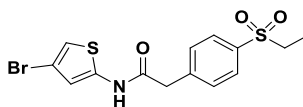
Ensayo de unión de competición al radioligando ROR γ (SPA)

El objetivo de este ensayo es identificar compuestos que se unen al dominio de unión al ligando de ROR γ , compitiendo con 2-(4-(etilsulfonyl)fenil)-N-(4-(2-(metoximetil)fenil)tiofen-2-il)acetamida ajustada.

Preparación de 2-(4-(Etilsulfonyl)fenil)-N-(4-(2-(metoximetil)fenil)tiofen-2-il)acetamida ajustada



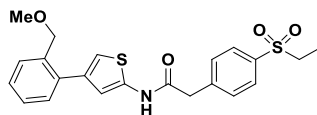
Etapa 1: N-(4-Bromotiofen-2-il)-2-(4-(etilsulfonyl)fenil)acetamida



La sal trifluoroacetato de 4-bromotiofen-2-amina (2,45 g, 8,42 mmol, obtenida por desprotección de N-(4-bromo-2-tienil)carbamato de terc-butilo con TFA en DCM) se añadió a ácido 2-(4-(etilsulfonyl)fenil)acético (2 g, 8,76 mmol), EDC (2,016 g, 10,51 mmol) y DMAP (3,21 g, 26,29 mmol) en DCM (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a ta durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), y se lavó secuencialmente con agua (150 ml) y salmuera saturada (125 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y

se evaporó para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución de EtOAc del 10 % al 60 % en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar *N*-(4-bromotiofen-2-il)-2-(4-(etilsulfonyl)fenil)acetamida (2,0 g, 61 %) en forma de un sólido. LC/MS: $m/z = 535$ [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,09, (t, 3H), 3,26 (c, 2H), 3,85 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 7,06, (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 11,64 (s, 1H).

Etapa 2: 2-(4-(Etilsulfonyl)fenil)-N-(4-(2-(metoximetil)fenil)tiofen-2-il)acetamida



Se añadió PdCl₂(dppf) (9,42 mg, 0,01 mmol) a *N*-(4-bromotiofen-2-il)-2-(4-(etilsulfonyl)fenil)acetamida (100 mg, 0,26 mmol), ácido (2-(metoximetil)fenil)borónico (85 mg, 0,52 mmol) y K₂CO₃ (107 mg, 0,77 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (0,5 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (30 x 2 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida C-18, gradiente de elución de MeCN del 5 al 50 % en agua. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(4-(etilsulfonyl)fenil)-*N*-(4-(2-(metoximetil)fenil)tiofen-2-il)acetamida (81 mg, 73,2 %) en forma de un sólido.

HRMS: calculado para (C₂₂H₂₃NO₄S +H)⁺ 430,1133; observado: (ESI [M+H]⁺) 430,1147. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (t, 3H), 3,11 (c, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,28-7,39 (m, 3H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,35 (s, 1H).

Etapa 3: Ajuste de 2-(4-(etilsulfonyl)fenil)-N-(4-(2-(metoximetil)fenil)tiofen-2-il)acetamida

Se disolvieron 2-(4-(etilsulfonyl)fenil)-*N*-(4-(2-(metoximetil)fenil)tiofen-2-il)acetamida (2,3 mg, 5,35 μmol) y 1-yodopirrolidin-2,5-diona (1,3 mg, 5,78 μmol) en DCM (0,2 ml) y se añadió TFA (0,02 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, y después se concentró mediante una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en EtOH (0,4 ml), se añadió trietilamina (20 μl, 144,28 μmol) y la solución se transfirió a un vial de ajuste que contenía Pd/C (3 mg, 2,82 μmol, Pd al 10 %). El vial se desgasificó mediante 3 ciclos de congelación-bombeo-descongelación. El matraz se cargó con gas T₂ (290 GBq). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2,5 h. El gas T₂ se recuperó a través del lecho de lavado y la mezcla de reacción se concentró mediante una corriente de nitrógeno. Se añadieron MeOH (0,7 ml) y la mezcla de reacción se concentró mediante una corriente de nitrógeno. Este procedimiento se repitió 3 veces. La mezcla de reacción se filtró y se disolvió en MeOH (15 ml en total). Después de la evaporación, el producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa en una columna XBridge C18 (10 μm, 250 x 19 mm) usando un gradiente de acetonitrilo al 5-95 % en tampón de H₂O/ACN/HOAc, 95/5/0,5, durante 40 minutos con un flujo de 15 ml/min. El producto se detectó por UV a 244 nm. Rendimiento: 1717 MBq.

Producción de proteínas

Se expresó ROR_γ (dominio de unión a ligando (LBD ROR_γ) en *E. coli* (BL21DE3 Star) en forma de una proteína de fusión: N-6xHN-Avi-GST-TCS-hROR_γ LBD (S258-K518) subclonado en pET24a(+). El LBD (258-518) se subrayó en la secuencia de proteínas: HNHNNHNNHNGGLNDIFEAQKIEWHEGSPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEK YEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLP Y YIDGD VKLT Q SMAIRYIADKHNML

GGCPKRAEISMLEGAVLDIRYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPKMFEDRLC
 HKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMLDAFPKLVCFKKRIEAIQIDKYL
 KSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDYDIPTTGSGLVPRGSTPEAPYASLTE
 IEHLVQSVCKSYRETCQLRLEDLLRQRSNIFSRREEVTGYQRKSMWEMWERC AHL TEAIOYVVEF
 AKRLSGFMELCONDOIVLLKAGAMEVVL VRMCRA YNADNRTVFF
 EGKYGGMELFRALGCSELISSIFDFSHLSALHFSEDEIALYALVNLINHRPGLQEK
 RKVEQLQYNLELAFHHHLCKTHRQSILAKLPPKGLRSLCSQHVERLQIFQHLHPI
 VVQAAPPLYKELFSTETESPVGLSK.

La bacteria creció en TB con medios de autoinducción (Reserva 50x ZYM-5052: glicerol al 25 %, glucosa al 2,5 %, lactosa al 10 %), MgOAc 3 mM y 100 ug/ml de Kan A. El cultivo se incubó a 180 rpm, a 37 °C. A OD₆₀₀ 1,9, la temperatura se redujo a 20 °C y a una OD₆₀₀ de 7,9 las células se cosecharon. Después de la centrifugación, el sedimento bacteriano se suspendió de nuevo en tampón de lisis helado (Tris 20 mM, pH 8,0, NaCl 250 mM, glicerol al 10 % (v/v), CHAPS al 0,5 % (p/v), imidazol 20 mM, TCEP 1 mM, inhibidor de proteasa 1x (Completo, Roche), 1 ul de tampón Benzonasa/100 ml (E1014, Sigma)). La lisis se realizó en hielo a 30 kpsi utilizando un disruptor celular. Para eliminar los restos celulares, la muestra se centrifugó a 48 000 xg (20 000 rpm) durante 20 minutos, a 4 °C.

La proteína se purificó en dos etapas a temperatura ambiente. La etiqueta 6xHN se utilizó en la primera etapa de purificación por afinidad en la que el lisado se pasó por una columna HisTrap de 5 ml en bruto (Amersham Pharmacia) usando el sistema FPLC ÄKTA (Amersham Pharmacia). Después de lavar con tampón de purificación de afinidad A

(Tris 20 mM pH 8,0, NaCl 250 mM, glicerol al 10 % (v/v), CHAPS al 0,5 % (p/v), imidazol 20 mM, TCEP 1 mM), las proteínas se eluyeron con un gradiente por etapas (Imidazol 50-100-150-200-250-300-500 mM). Se recogieron fracciones de 0,5 ml de volumen y se analizaron con SDS-PAGE (sistema Novex) y tinción con Coomassie. Se reunieron las fracciones que contenían proteína con el peso molecular esperado (a partir de la etapa de elución de imidazol 50 mM). El conjunto también contenía proteínas con un peso molecular correspondiente a GST libre. Para separar GST de GST-RORy, se realizó una segunda etapa de purificación por exclusión de tamaño usando una columna SEC Sephadex200 16/60 (Amersham Pharmacia) a 0,8 ml/min en tampón de exclusión por tamaño/almacenamiento (Tris 20 mM, pH 8,0, KCl 150 mM, EDTA 0,5 mM, glicerol al 20 % (v/v), CHAPS al 0,5 % (p/v), TCEP 1 mM). Se recogieron fracciones de 0,5 ml de volumen y se analizaron en un gel como se ha descrito anteriormente. Las fracciones con niveles nulos o bajos de la banda correspondientes a GST libre se agruparon, se congelaron en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C para su uso en el ensayo de unión a SPA.

Protocolo de ensayo

El ensayo de centelleo por proximidad (SPA) se realizó en placas de 384 pocillos de fondo plano de poliestireno de color blanco (Greiner, cat. N.º 781075). Los ensayos se realizaron en 40 µl de volúmenes de reacción. Se añadieron diversas concentraciones de ligandos de ensayo en 0,4 microlitros de DMSO a placas de ensayo usando un dispensador de líquido acústico. Se mezcló N-(HN)6-GST-TCS-hRORy 4 nM purificado (258-518) con 40 microgramos de perlas de formación de imágenes SPA de óxido de itrio (YOx) en tampón de ensayo (Tris 20 mM, NaCl 150 mM, glicerol al 10 %, CHAPS al 0,25 %, TCEP 1 mM) antes de añadir 30 microlitros a los ligandos de ensayo. Las placas de ensayo se incubaron durante una hora a temperatura ambiente antes de añadir 10 microlitros de 2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(4-(2-(metoximetil)fenil)tiofen-2-il)acetamida ajustada a placas de ensayo en tampón de ensayo (concentración final, 25 nM). Las placas de ensayo se incubaron durante 16 horas y se leyeron usando un instrumento de obtención de imágenes LEADseeker Multimodality.

Los datos brutos se analizaron y se calcularon los valores de CI50 y Ki para los compuestos usando el software Genedata Screener. Los datos brutos se transformaron en % de efecto usando la ecuación 1:

$$\% \text{ de efecto del compuesto} = 100 * [(X - \text{mín}) / (\text{máx} - \text{mín})],$$

donde X representa el valor normalizado para el compuesto basado en los controles de inhibición Mín (vehículo) y Máx (compuesto de referencia).

La concentración del ligando de ensayo que inhibió la unión del radioligando en un 50 % (es decir, la CI50) se calculó representando el % de efecto frente a la concentración del ligando de ensayo y ajustando los datos usando el algoritmo de ajuste Genedata Screener Smart. La Ki se calcula a partir del valor de CI50 usando la ecuación $K_i = CI_{50} / (1 + [L] / K_d)$ donde [L] = 25 nmol/l y $K_d = 17 \text{ nmol/l}$

Ensayo de reclutamiento del co-factor RORy (FRET)

Se estableció un ensayo de unión de coactivador de alto rendimiento para la identificación de agonistas inversos del reclutamiento del péptido SRC-1 (NCOA1_677-700) en el dominio de unión al ligando de RORy.

Producción de proteínas

El dominio de unión al ligando (LBD) de RORy humano se expresó en *E. coli* (BL21DE3 Star) como una proteína de fusión: N-6xHN-MBP-Avi-TCS-hRORyLBD(P260-K518) subclonada en pET24a(+). El LBD (P260-K518) se subrayó en la secuencia de proteína: MHNHNHNHNHNGGLNDIFEAQKIEWHEGMKIEEGKLVWINGDKGYNGLAEEVGKKFEKDTGIKVTVEHPDKLEEKFPQV AATGDGDPDIIFW AHDRFGGY AQSGLLA EITPDKAFQDKLYPFTWDVAVRYNGKLIAYPIAVEALSIIYNKDLLPNPPKTWEEIPA LDKELKAKGK SALMFNLQEPYF TWPLIAADGGY AFKYENGGYDIKDVGVNAGA KAGLTFVLDIKKNHMNADTDYSIAEAAFNKGETAMTINGPWAWNSIDTSKVN Y GVTVLPTFKGQPSKPFVGVLSAGINAASPNKELAKEFLENYLLTDEGLEAVNKDKP LGAVALKSYYEELAKDPRIAATMENAQKGEIMPNIQMSAFWYAVRTAVINAASG RQTVDEALKDAQTGSDYDIPTTGSGSGSLVPRGSTPEAPYASLIEIHLVQSVCKS YRETCQLRLEDLLQRNSRIFSRREEVTGYQRKSMWEMWERCAHHLTEAIQYVVEFA KRLSGFMELCONDOIVLLKAGAMEVVL VRMCRA YNADNRTVFFEGKYGGMELF RALGCSELIS SIFDF SHLSALHFSEDEIALYALVLIINAHRPGLQEKRKVEQLQYNL ELAFHHHLCKTHRQSILAKLPPKGLRSLCSQHVERLQIFQHLHPVQAAFPPLYK ELFSTETESPVGLSK Las colonias bacterianas se recogieron y se inocularon en 16x 500 ml de medio TB complementado con (NH4)2SO4 25 mM, KH2PO4 50 mM, Na2HPO4 50 mM, glicerol al 0,8 % v/v, glucosa al 0,05 % p/v, α-Lactosa al 0,2 % p/v, MgSO4 1 mM y 200 µg/ml de Kanamicina para promover la autoinducción. Después de la incubación a 37 °C a 200 rpm durante dos horas, la temperatura se redujo a 20 °C. Cuando la OD600 fue de 12,4, la temperatura se redujo aún más a 16 °C. Las células se recogieron a OD600 24 mediante centrifugación a 4000 rpm durante 10 minutos a 4 °C. El sedimento, aproximadamente ~320 g, se almacenó a -80 °C. El sedimento se suspendió de nuevo en 1600 ml de tampón de lisis (Tris-HCl 50 mM, glicerol al 10 % v/v, TCEP 1 mM,

2 comprimidos de inhibidor de proteasa/100 ml de tampón de lisis (Completo, Roche), 4 µl de Benzonasa/100 ml de tampón de lisis. (E1014, Sigma), pH 8,0). La lisis se realizó a 25 kpsi usando disruptor celular (Constant Cell Disruptor Systems). La muestra se mantuvo en hielo durante todo el procedimiento de lisis. Para la eliminación de restos celulares, las células lisadas se ultracentrifugaron a 143719xg (43000 rpm) durante 45 minutos a 4 °C. El sobrenadante se almacenó a -80 °C.

El sobrenadante descongelado se capturó utilizando la etiqueta N-6xHN con 100 ml de resina NiNTA Superflow (Qiagen) lavada en tampón de lavado (Tris-HCl 50 mM, NaCl 50 mM, imidazol 30 mM, glicerol al 10 % v/v, TCEP 1 mM, pH 8,0) y se agitó lentamente con una barra magnética a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, el sobrenadante se eliminó mediante succión al vacío a través de un embudo de porcelana (tamaño de tamiz 2). La resina, con la proteína capturada, se lavó con 700 ml de tampón de lavado y se transfirió a tres columnas de PD con filtro (GE). Cada columna se eluyó con 10 ml + 90 ml de tampón de elución (Tris-HCl 50 mM, NaCl 50 mM, imidazol 300 mM, glicerol al 10 % v/v, TCEP 1 mM, pH 8,0) y se recogió. Todas las fracciones de las columnas se agruparon y se analizaron con SDS-PAGE (Sistema Novex) y se tiñeron en comassie. La muestra agrupada se concentró a ~30 ml usando concentradores con un corte de 30K (Amicon, Millipore) a 4000 rpm y a 4 °C. La muestra concentrada se aclaró a 30000xg durante 15 minutos a 4 °C. Después de la centrifugación, se observó un pequeño sedimento de proteína agregada que se descartó. En una columna de exclusión por tamaño (XK50/60, GE), se equilibraron 1000 ml de resina Superdex 200 (GE) con tampón GF (Tris-HCl 20 mM, NaCl 150 mM, glicerol al 10 % v/v, TCEP 1 mM, pH 8,0). La muestra concentrada se cargó en la columna a un caudal de 6 ml/min y se recogieron fracciones de 14 ml. Las fracciones se analizaron en un gel como se ha descrito anteriormente. Las fracciones que contenían la banda principal que correspondía al peso molecular esperado para N-6xHN-MBP-Avi-TCS-hRORYLBD(P260-K518) (75,9 kDa) se recogieron y agruparon. Para verificar aún más la masa, la muestra agrupada se analizó mediante espectrometría de masas (Waters) y la masa correspondió a la masa esperada. A partir de 8 litros de cultivo (~320 g de células bacterianas), se purificaron 348 mg de N-6xHN-MBP-Avi-TCS-hRORYLBD(P260-K518). La proteína purificada se congeló instantáneamente en nitrógeno líquido y se almacenó a -80 °C.

La proteína N-6xHN-MBP-Avi-TCS-hRORYLBD(P260-K518), 42 µM (223 mg) purificada como se ha descrito anteriormente, se incubó con 15000 unidades de BirA/µl (Avidity LLC) en 70 ml de tampón de biotilación (biotina 200 µM, ATP 10 mM, Mg₂OAc 10 mM) a temperatura ambiente mientras se agitó lentamente con una barra magnética durante 9 horas. La reacción se analizó usando espectrometría de masas y se determinó que la masa era 76,2 kDa correspondiente a N-6xHN-MBP-Avi-TCS-hRORYLBD(P260-K518) biotilada. Después de la centrifugación a 19000 rpm durante 15 minutos a 4 °C, se observó una precipitación que se descartó. La muestra se concentró como se ha descrito anteriormente a ~25 ml. La reacción se purificó en columnas de exclusión por tamaño (HiLoad Superdex 200 26/60, GE) equilibradas con tampón GF usando un caudal de 2,5 ml/min y se recogieron 2 ml/fracciones. Las fracciones se analizaron en un gel como se ha descrito anteriormente. Las fracciones que contenían la banda principal que correspondía al peso molecular esperado para N-6xHN-MBP-Avi-TCS-hRORYLBD(P260-K518) biotilada (76,2 kDa) se recogieron y se agruparon. El rendimiento estimado fue ~185 mg. La proteína biotilada se congeló instantáneamente en nitrógeno líquido y se almacenó a -80 °C.

Protocolo de ensayo

El ensayo se realizó en placas de 384 pocillos de color negro (Greiner cat. n.º: 784900). Se dispensaron diversas concentraciones de ligandos de ensayo en 0,1 microlitros de DMSO a placas de ensayo usando un dispensador acústico Echo. Se prepararon dos premezclas y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente en la oscuridad. La premezcla 1 comprendía proteína 100 nM (HN-Avi-MBP-TCS-hRORY (258-518) biotilada) y estreptavidina APC 60 nM en tampón de ensayo, MOPS 50 mM, pH 7,4, KF 50 mM, CHAPS al 0,003 % (p/v), DTT 10 mM y BSA al 0,01 % (p/v), y la premezcla 2 comprendía el péptido SRC-1 biotilado 160 nM (NCOA1-677-700) y estreptavidina marcada con europio-W8044 20 nM en tampón de ensayo. Cinco microlitros de la premezcla 2 se dispensaron a placas de ensayo que contenían 0,1 microlitros de compuesto de ensayo y se incubaron durante 15 minutos antes de añadir cinco microlitros de la premezcla 1. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora en la oscuridad, antes de leerse en un lector de placas multimodo Pherastar utilizando el conjunto de filtros HTRF (ex 320, em 612 y 665). La señal FRET a 665 nm se dividió por la señal a 612 nm y se multiplicó por 10,000 para generar un valor de relación de señal para cada pocillo. Los datos brutos se transformaron en el % de efecto usando la ecuación:

$$\% \text{ de efecto del compuesto} = 100 * [(X - \text{mín}) / (\text{máx} - \text{mín})],$$

donde X representa el valor normalizado para el compuesto basado en el control de inhibición Mín (vehículo) y Máx (compuesto de referencia).

La concentración del ligando de ensayo que inhibió la actividad en un 50 % (es decir, la CI₅₀) se calculó representando el % de efecto frente a la concentración del ligando de ensayo y ajustando los datos usando el algoritmo de ajuste Genedata Screener Smart.

Inhibición de la liberación de IL-17 de células T_H17 humanas (Liberación de IL-17)

Este ensayo está diseñado para seleccionar compuestos por su efecto inhibitorio sobre la liberación de IL-17 de células

T_H17 humanas aisladas y cultivadas.

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) a partir de sangre entera humana tratada con heparina de donantes sanos mediante centrifugación en gradiente de densidad. Las células T_H17 (CD4+CXCR3-CCR6+) se enriquecieron usando un kit de enriquecimiento de células T_H17 humanas (Stemcell Technologies) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Las células T_H17 aisladas se activaron con perlas aCD3aCD28 (MACS Miltenyi) y se cultivaron en medio X-Vivo15 (Lonza) complementado con L-glutamina, β-mercaptoetanol y un cóctel de citocinas que consistía en; IL-2, IL-23, IL-1β, IL-6, TGF-β. Las células se sembraron a 8000 células/pocillo en una placa de 384 (Corning, N.º 3707) en presencia de compuestos o DMSO y se cultivaron durante 4 días (37 °C, CO₂ al 5 %). El día 4 se recogieron los sobrenadantes y se midió la IL-17A usando un kit de ensayo HTRF de IL-17 humana (Cisbio Bioassays) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Los valores de CI₅₀ para los compuestos ensayados se calcularon usando el software Genedata Screener® (Genedata) usando el siguiente método de cálculo;

$$\% \text{ de efecto del compuesto} = 100 * [(X - \text{mín}) / (\text{máx} - \text{mín})],$$

donde X representa el valor normalizado para el compuesto basándose en los controles de inhibición Mín (DMSO) y Máx (compuesto 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-3-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propan-1-ona a 10 μM, descrito en J. R. Hu *et al.* ACS Med. Chem. Lett. **2013**, 4, 79-84).

20 Resultados

Todos los compuestos ilustrados se ensayaron en el ensayo de FRET descrito anteriormente. Todos los compuestos ilustrados también se ensayaron en el ensayo SPA. Los compuestos seleccionados se caracterizaron adicionalmente por la inhibición de la liberación de IL-17 en el ensayo celular. Los resultados se resumen en la tabla a continuación.

25 **Tabla: Resultados de cribado de los compuestos ilustrados**

Ejemplo N.º	pIC ₅₀ (FRET)	pIC ₅₀ (SPA)	pIC ₅₀ Liberación de IL-17
100	7,2	6,4	7,4
101	7,3	7,5	7,9
102	6,7	7,1	7,1
103 racemato	7,2	7,5	7,9
103 isómero 1	7,2	7,5	7,9
103 isómero 2	6,5	6,8	7,6
104	6,7	7,1	7,7
105	6,4	6,9	7,7
106	6,5	6,9	7,2
107	6,8	7,2	7,3
108	7,0	7,4	7,4
109	7,0	7,2	7,7
110	7,1	7,1	7,7
111	6,9	7,4	7,2
112	7,0	7,1	7,5
113	6,4	6,9	7,1
114	6,7	7,0	7,5
115	6,3	6,5	7,2
116	6,7	7,2	6,7
117	7,3	7,4	7,1
200	7,2	7,8	7,5
201, racemato	7,2	7,9	8,1
201, isómero 1	6,3	7,0	7,4
201, isómero 2	7,4	8,2	8,2
202	7,5	8,1	8,2
203	7,2	7,9	8,0
204	7,0	7,6	8,1
205	6,9	7,7	7,8
206	7,1	7,8	7,4
207	7,1	7,6	7,4
208	7,0	7,5	7,7
209	7,0	7,8	7,6
210	6,7	7,4	7,6
211	6,7	7,3	6,7
212	6,6	7,3	7,8
213	7,5	7,8	8,1

ES 2 927 631 T3

(continuación)

Ejemplo N.º	pIC ₅₀ (FRET)	pIC ₅₀ (SPA)	pIC ₅₀ Liberación de IL-17
214	6,8	7,7	8,0
300	7,3	6,5	7,6
301	7,3	7,3	7,7
302	7,2	7,6	8,2
303, isómero 1	6,3	6,9	6,7
303, isómero 2	6,9	7,4	7,5
304	6,8	7,0	7,9
305	7,0	6,1	8,0
306	6,6	7,2	7,7
307, isómero 1	7,1	7,4	7,5
307, isómero 2	6,3	6,7	6,5
308	7,3	7,3	7,5
309	6,9	7,3	7,3
310	6,6	7,4	7,5
311	6,8	7,1	7,5
312	6,4	6,0	7,4
313	7,1	7,5	7,0
314	7,0	7,5	7,2
400	6,7	5,7	6,5
401, racemato	7,0	6,8	7,6
401, isómero 1	7,4	7,1	7,8
401, isómero 2	5,7	<5,4	6,9
402	7,0	7,6	7,9
403	7,2	6,6	7,6
404, racemato	6,7	6,7	7,5
404, isómero 1	6,8	6,9	7,6
404, isómero 2	4,8	5,2	6,5
405, racemato	6,6	6,7	7,4
405, isómero 1	6,9	7,1	7,8
405, isómero 2	4,7	<5,2	<6,8
406	7,3	6,8	7,6
407	7,1	6,6	7,2
408	6,5	6,8	7,9
409, isómero 1	6,4	6,3	7,2
409, isómero 2	7,1	6,8	7,1
410	6,9	6,9	7,7
411	7,0	6,8	7,6
412	6,8	6,5	7,6
413	6,7	7,1	7,5
414	7,2	6,7	7,5
415	7,0	7,1	7,5
416	6,4	6,6	7,5
417	6,9	6,4	7,5
418	6,5	6,9	7,4
419	6,2	6,5	7,3
420	6,1	6,2	7,1
421	6,8	6,4	7,0
422	6,8	6,6	7,4
423	7,0	6,6	7,1
424, isómero 1	6,8	6,5	6,8
424, isómero 2	6,4	6,3	6,5
425	6,7	6,7	7,1
426	6,5	6,0	6,5
427	6,6	6,8	7,0
428	6,9	7,0	6,9
429	7,1	7,0	6,9
430	6,6	6,7	6,9
431	6,8	6,7	6,6
432	6,8	6,4	6,8
433	6,9	6,8	7,1
434	6,3	6,7	7,6

ES 2 927 631 T3

(continuación)

Ejemplo N.º	pIC ₅₀ (FRET)	pIC ₅₀ (SPA)	pIC ₅₀ Liberación de IL-17
435	7,0	7,1	7,7
436	6,6	6,7	7,8
437	6,8	6,6	7,7
438	7,2	7,0	7,7
439	6,5	7,2	7,6
440	6,4	6,9	7,5
441	6,3	6,6	7,6
442	7,2	6,6	7,3
443	6,0	6,3	7,0
444	6,5	6,7	7,2
445	6,7	6,7	7,6
446	6,7	6,5	7,5
447	6,1	6,3	7,3
448	6,1	6,5	7,1
449	6,3	6,6	7,1
450, racemato	6,9	6,8	7,6
450, isómero 1	7,3	7,0	7,9
450, isómero 2	6,1	6,2	7,0
452, isómero 1	6,8	7,0	7,7
452, isómero 2	6,7	6,8	7,3
453	6,8	6,9	7,4
454	6,9	6,9	7,4
455	7,0	7,0	7,0
456	6,8	6,6	7,9
500	7,3	7,7	8,0
600	6,4	5,4	-
601	7,4	6,6	7,5
602	7,1	6,6	7,6
603	6,6	<5,8	7,5
604	7,2	6,6	7,3
605	7,2	6,9	6,9
606	7,0	6,6	7,5
607	6,8	6,6	7,4
608	6,7	6,4	7,4
609	6,6	6,6	7,3
610	7,1	6,8	7,2
700	6,4	5,7	7,0
701	7,1	7,0	7,8
702	7,2	6,8	7,5
703	6,4	6,7	7,6
704	7,0	6,9	7,6
705	7,0	7,1	7,0
706	6,8	7,0	7,3
707	7,0	7,1	7,3
800	6,2	5,4	-
801	6,7	6,7	7,1
802	6,2	6,5	7,1
900	6,3	5,5	-
901	7,1	6,8	7,1
902	7,1	6,4	7,3
1001	6,9	6,2	7,0
1100	7,2	6,0	6,7
1101	7,0	7,1	7,2
1102	7,2	7,2	7,5
1103	6,8	7,1	6,3
1200	6,7	6,7	6,8
1300	7,4	7,5	6,6
1301	7,2	7,9	6,8

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> AstraZeneca AB
- 5 <120> COMPUESTOS NOVEDOSOS
- <130> 200357-WO-PCT
- 10 <140> PCT/EP2016/080885
- <141> 14/12/2016
- <150> 62/267391
- <151> 15/12/2015
- 15 <160> 2
- <170> PatentIn versión 3,5
- <210> 1
- 20 <211> 526
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- 25 <400> 1

```

His Asn His Asn His Asn His Asn His Asn His Asn Gly Gly Leu Asn
 1          5          10          15

Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Ser Pro Ile
      20          25          30

Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro Thr Arg Leu Leu
      35          40          45

Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu Tyr Glu Arg Asp
 50          55          60

Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu Gly Leu Glu Phe
 65          70          75          80

Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys Leu Thr Gln Ser
      85          90          95

Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn Met Leu Gly Gly
      100          105          110

Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu Gly Ala Val Leu
      115          120          125

Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser Lys Asp Phe Glu
 130          135          140

Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu Met Leu Lys Met
 145          150          155          160
    
```

ES 2 927 631 T3

Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn Gly Asp His Val
 165 170 175

Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp Val Val Leu Tyr
 180 185 190

Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu Val Cys Phe Lys
 195 200 205

Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr Leu Lys Ser Ser
 210 215 220

Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala Thr Phe Gly Gly
 225 230 235 240

Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Tyr Asp Ile Pro Thr Thr Gly Ser
 245 250 255

Gly Ser Gly Ser Leu Val Pro Arg Gly Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr
 260 265 270

Ala Ser Leu Thr Glu Ile Glu His Leu Val Gln Ser Val Cys Lys Ser
 275 280 285

Tyr Arg Glu Thr Cys Gln Leu Arg Leu Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg
 290 295 300

Ser Asn Ile Phe Ser Arg Glu Glu Val Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser
 305 310 315 320

Met Trp Glu Met Trp Glu Arg Cys Ala His His Leu Thr Glu Ala Ile
 325 330 335

Gln Tyr Val Val Glu Phe Ala Lys Arg Leu Ser Gly Phe Met Glu Leu
 340 345 350

Cys Gln Asn Asp Gln Ile Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Met Glu Val
 355 360 365

Val Leu Val Arg Met Cys Arg Ala Tyr Asn Ala Asp Asn Arg Thr Val
 370 375 380

Phe Phe Glu Gly Lys Tyr Gly Gly Met Glu Leu Phe Arg Ala Leu Gly
 385 390 395 400

Cys Ser Glu Leu Ile Ser Ser Ile Phe Asp Phe Ser His Ser Leu Ser

ES 2 927 631 T3

405 410 415

Ala Leu His Phe Ser Glu Asp Glu Ile Ala Leu Tyr Thr Ala Leu Val
420 425 430

Leu Ile Asn Ala His Arg Pro Gly Leu Gln Glu Lys Arg Lys Val Glu
435 440 445

Gln Leu Gln Tyr Asn Leu Glu Leu Ala Phe His His His Leu Cys Lys
450 455 460

Thr His Arg Gln Ser Ile Leu Ala Lys Leu Pro Pro Lys Gly Lys Leu
465 470 475 480

Arg Ser Leu Cys Ser Gln His Val Glu Arg Leu Gln Ile Phe Gln His
485 490 495

Leu His Pro Ile Val Val Gln Ala Ala Phe Pro Pro Leu Tyr Lys Glu
500 505 510

Leu Phe Ser Thr Glu Thr Glu Ser Pro Val Gly Leu Ser Lys
515 520 525

<210> 2
<211> 678
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5

<400> 2

Met His Asn His Asn His Asn His Asn His Asn His Asn Gly Gly Leu
1 5 10 15

Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Met Lys
20 25 30

Ile Glu Glu Gly Lys Leu Val Ile Trp Ile Asn Gly Asp Lys Gly Tyr
35 40 45

Asn Gly Leu Ala Glu Val Gly Lys Lys Phe Glu Lys Asp Thr Gly Ile
50 55 60

Lys Val Thr Val Glu His Pro Asp Lys Leu Glu Glu Lys Phe Pro Gln
65 70 75 80

Val Ala Ala Thr Gly Asp Gly Pro Asp Ile Ile Phe Trp Ala His Asp
85 90 95

Arg Phe Gly Gly Tyr Ala Gln Ser Gly Leu Leu Ala Glu Ile Thr Pro

10

ES 2 927 631 T3

100	105	110
Asp Lys Ala Phe Gln Asp Lys Leu Tyr Pro Phe Thr Trp Asp Ala Val 115 120 125		
Arg Tyr Asn Gly Lys Leu Ile Ala Tyr Pro Ile Ala Val Glu Ala Leu 130 135 140		
Ser Leu Ile Tyr Asn Lys Asp Leu Leu Pro Asn Pro Pro Lys Thr Trp 145 150 155 160		
Glu Glu Ile Pro Ala Leu Asp Lys Glu Leu Lys Ala Lys Gly Lys Ser 165 170 175		
Ala Leu Met Phe Asn Leu Gln Glu Pro Tyr Phe Thr Trp Pro Leu Ile 180 185 190		
Ala Ala Asp Gly Gly Tyr Ala Phe Lys Tyr Glu Asn Gly Lys Tyr Asp 195 200 205		
Ile Lys Asp Val Gly Val Asp Asn Ala Gly Ala Lys Ala Gly Leu Thr 210 215 220		
Phe Leu Val Asp Leu Ile Lys Asn Lys His Met Asn Ala Asp Thr Asp 225 230 235 240		
Tyr Ser Ile Ala Glu Ala Ala Phe Asn Lys Gly Glu Thr Ala Met Thr 245 250 255		
Ile Asn Gly Pro Trp Ala Trp Ser Asn Ile Asp Thr Ser Lys Val Asn 260 265 270		
Tyr Gly Val Thr Val Leu Pro Thr Phe Lys Gly Gln Pro Ser Lys Pro 275 280 285		
Phe Val Gly Val Leu Ser Ala Gly Ile Asn Ala Ala Ser Pro Asn Lys 290 295 300		
Glu Leu Ala Lys Glu Phe Leu Glu Asn Tyr Leu Leu Thr Asp Glu Gly 305 310 315 320		
Leu Glu Ala Val Asn Lys Asp Lys Pro Leu Gly Ala Val Ala Leu Lys 325 330 335		
Ser Tyr Glu Glu Glu Leu Ala Lys Asp Pro Arg Ile Ala Ala Thr Met 340 345 350		

ES 2 927 631 T3

Glu Asn Ala Gln Lys Gly Glu Ile Met Pro Asn Ile Pro Gln Met Ser
 355 360 365
 Ala Phe Trp Tyr Ala Val Arg Thr Ala Val Ile Asn Ala Ala Ser Gly
 370 375 380
 Arg Gln Thr Val Asp Glu Ala Leu Lys Asp Ala Gln Thr Gly Ser Asp
 385 390 395 400
 Tyr Asp Ile Pro Thr Thr Gly Ser Gly Ser Gly Ser Leu Val Pro Arg
 405 410 415
 Gly Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu Thr Glu Ile Glu His
 420 425 430
 Leu Val Gln Ser Val Cys Lys Ser Tyr Arg Glu Thr Cys Gln Leu Arg
 435 440 445
 Leu Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg Ser Asn Ile Phe Ser Arg Glu Glu
 450 455 460
 Val Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser Met Trp Glu Met Trp Glu Arg Cys
 465 470 475 480
 Ala His His Leu Thr Glu Ala Ile Gln Tyr Val Val Glu Phe Ala Lys
 485 490 495
 Arg Leu Ser Gly Phe Met Glu Leu Cys Gln Asn Asp Gln Ile Val Leu
 500 505 510
 Leu Lys Ala Gly Ala Met Glu Val Val Leu Val Arg Met Cys Arg Ala
 515 520 525
 Tyr Asn Ala Asp Asn Arg Thr Val Phe Phe Glu Gly Lys Tyr Gly Gly
 530 535 540
 Met Glu Leu Phe Arg Ala Leu Gly Cys Ser Glu Leu Ile Ser Ser Ile
 545 550 555 560
 Phe Asp Phe Ser His Ser Leu Ser Ala Leu His Phe Ser Glu Asp Glu
 565 570 575
 Ile Ala Leu Tyr Thr Ala Leu Val Leu Ile Asn Ala His Arg Pro Gly
 580 585 590
 Leu Gln Glu Lys Arg Lys Val Glu Gln Leu Gln Tyr Asn Leu Glu Leu
 595 600 605

ES 2 927 631 T3

Ala Phe His His His Leu Cys Lys Thr His Arg Gln Ser Ile Leu Ala
610 615 620

Lys Leu Pro Pro Lys Gly Lys Leu Arg Ser Leu Cys Ser Gln His Val
625 630 635 640

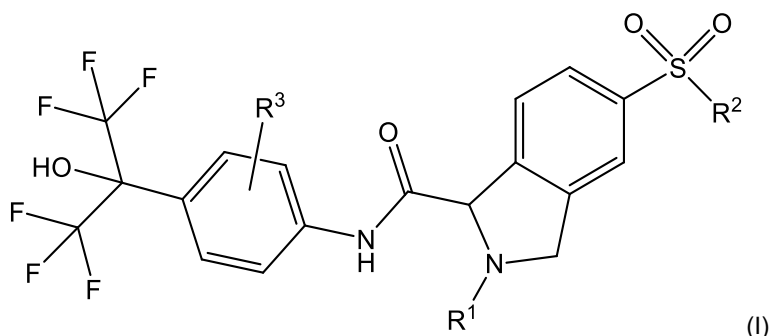
Glu Arg Leu Gln Ile Phe Gln His Leu His Pro Ile Val Val Gln Ala
645 650 655

Ala Phe Pro Pro Leu Tyr Lys Glu Leu Phe Ser Thr Glu Thr Glu Ser
660 665 670

Pro Val Gly Leu Ser Lys
675

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

R¹ es H o (CO)R⁴;

R² es alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, CH₂-ciclopropilo, o NR⁵R⁶, en la que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C₁₋₆ y dicho CH₂-ciclopropilo está opcionalmente sustituido con halo, OH, CN o alcoxi C₁₋₆;

R³ es H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo o CN;

R⁴ es:

- H;
- alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con (R⁷)_a;
- cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, OH, CN, alcoxi C₁₋₆, o alquilo C₁₋₃-OR⁸;
- heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ u OH;
- alcoxi C₁₋₆; o
- NHR¹³;

a es 1, 2 o 3;

R⁶ es H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

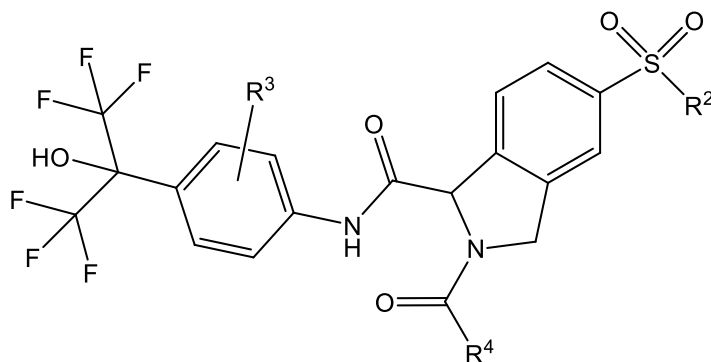
R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, OH, CN, alcoxi C₁₋₆, NR⁹R¹⁰, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo y arilo, en la que dichos grupos cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo o arilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, CN, OH, alcoxi C₁₋₆ y NR¹¹R¹²;

R¹³ es H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

cada uno de R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² es independientemente H o alquilo C₁₋₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R², R³ y R⁴ son como se definen en la reivindicación 1:



(II)

3. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R² es alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C₁₋₆) o CH₂-ciclopropilo (opcionalmente sustituido con

halo, OH, CN o alcoxi C₁₋₆);

R³ es H;

R⁴ es alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con (R⁷)_a), cicloalquilo C₃₋₇ (opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, OH, CN, alcoxi C₁₋₆ o alquil C₁₋₃-OR⁸), heterocicloalquilo (opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ u OH) o alcoxi C₁₋₆;

y en la que R⁷, R⁸ y a son como se definen en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es alquilo C₁₋₆ sin sustituir o CH₂-ciclopropilo sin sustituir.

5. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es alquilo C₁₋₆ sin sustituir o CH₂-ciclopropilo sin sustituir y R⁴ es alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con (R⁷)_a); y en la que R⁷ y a son como se definen en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3, 4 o 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁴ es alquilo C₁₋₆ sin sustituir.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

5-(Etilsulfonil)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

5-(Etilsulfonil)-2-formil-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

2-[(1-Cianociclopropil)acetil]-5-(etilsulfonil)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

2-Acetil-5-(etilsulfonil)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

2-[Ciclopropil(difluoro)acetil]-5-(etilsulfonil)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

2-[(1-Cianociclopropil)carbonil]-5-(etilsulfonil)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

5-(Etilsulfonil)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

5-(Etilsulfonil)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-hidroxiciclopropil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

5-(Etilsulfonil)-2-(3-fluoropropanoil)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

2-(Ciclobutilacetil)-5-(etilsulfonil)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

5-(Etilsulfonil)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(oxetan-2-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

2-(3-Cianopropanoil)-5-(etilsulfonil)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

5-(Etilsulfonil)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

5-(Etilsulfonil)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(tetrahidrofuran-3-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

5-(Etilsulfonil)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

2-[[1-(Dimetilamino)ciclopropil]acetil]-5-(etilsulfonil)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

2-Acetil-5-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

5-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-2-formil-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(metoxiacetil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de etilo;

5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-hidroxiciclopropil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

- 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-[(1-Cianociclopropil)carbonil]-5-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(tetrahidrofuran-3-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-[Amino(ciclopropil)acetil]-5-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 10 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de metilo;
- 2-[Ciclopropil(difluoro)acetil]-5-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 15 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-Formil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 20 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*R*)-2-hidroxiбутаноil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-(metilsulfamoil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de metilo;
- 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-(metilsulfamoil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de etilo;
- 25 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-2-hidroxiбутаноil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 30 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(metoxiacetil)-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-2-(oxetan-2-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 35 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-2-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 40 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de metilo;
- 45 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-[(1-Cianociclopropil)carbonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-Formil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 50 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2-(oxetan-2-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-(3-Fluoro-2-metilpropanoil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 55 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*R*)-2-hidroxiбутаноil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(3-metilbutanoil)-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-(Ciclopropilacetil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 60 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-hidroxiciclopropil)acetil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-[(3*S*)-3-Fluorobutanoil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 65 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(metoxiacetil)-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

- 2-(3-Fluoropropanoil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-[(1-Etoxiciclopropil)carbonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)acetil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-[(3*R*)-3-Fluorobutanoil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 10 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(2-metoxi-2-metilpropanoil)-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de propan-2-ilo;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 15 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metilbutanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-2-hidroxi-3-metilbutanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 20 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-2-hidroxi-3-metilbutanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(3-hidroxi-2-metilpropanoil)-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2-(oxetan-3-ilacetil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 25 2-[(1-Cianociclopropil)acetil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 30 2-(3-Cianopropanoil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(trans-3-hidroxiciclobutil)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(cis-3-hidroxiciclobutil)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 35 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(3*R*)-3-hidroxi-3-metilbutanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(3*S*)-3-hidroxi-3-metilbutanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 40 2-Acetil-*N*-[3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-[(1-cianociclopropil)carbonil]-*N*-[2-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-Acetil-*N*-[2-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 45 *N*-[2-Fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-[(1-Cianociclopropil)carbonil]-*N*-[3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[3-Fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 50 2-Acetil-5-(ciclopropilsulfamoil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5-(Ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 55 2-Acetil-5-(ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5-(Ciclopropilsulfonil)-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de metilo;
- 5-(ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 60 5-(ciclopropilsulfonil)-2-formil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-metoxietil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 65 2-Formil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-metoxietil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

- 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-metoxietil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
N-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-5-[(2-metoxietil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
 5 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-hidroxi-etil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-hidroxi-etil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
 10 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-hidroxi-etil)sulfonil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
 (1*R*)-2-Acetil-5-(etilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
 (1*S*)-2-Acetil-5-(etilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
 15 (1*R*)-2-Acetil-5-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida; 10
 (1*S*)-2-Acetil-5-[(ciclopropilmetil)sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
 20 (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*R*)-2-hidroxi-butanoil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
 (1*S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*R*)-2-15 hidroxi-butanoil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
 (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-2-hidroxi-butanoil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
 25 (1*S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-2-hidroxi-butanoil]-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida; 20
 (1*R*)-2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
 (1*S*)-2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
 30 (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-25 metoxiciclopropil)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
 (1*S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
 35 (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*R*)-2-hidroxi-butanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
 (1*S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*R*)-2-hidroxi-butanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
 (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-2-5 hidroxi-butanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
 40 (1*S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-2-hidroxi-butanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 45 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:
- 2-(Cianoacetil)-5-(etilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
 50 5-(Etilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-(hidroximetil)ciclopropil)carbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
N-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(2-metoxibutanoil)-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
N-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(hidroxiacetil)-5-(metilsulfamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
 55 *N*-[2-Fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclopropil)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
N-[2-Fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
N-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(3-metiloxetan-3-il)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
 60 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2-(oxetan-3-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
N-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2-metiloxetan-2-il)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
 65 2-[(1-Fluorociclopropil)carbonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;

- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(2-metoxibutanoil)-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(1-metoxiciclobutil)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*R*)-2-metoxipropanoil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)(1-²H)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 10 (1*R*)- *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2-metiloxetan-2-il)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5-(Ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(hidroxiacetil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5-(Ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(metoxiacetil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 15 2-[(1-Cianociclopropil)carbonil]-5-(ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5-(Ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5-(Ciclopropilsulfonil)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 20 1-[[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-5-[(2-metoxietil)sulfonil]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de metilo;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(hidroxiacetil)-5-[(2-metoxietil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 25 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(metoxiacetil)-5-[(2-metoxietil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 5-[[1-Cianociclopropil]metil]sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-Acetil-5-[[1-cianociclopropil]metil]sulfonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 30 5-[[1-Cianociclopropil]metil]sulfonil]-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]carbamoil]-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de metilo;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-metilpropil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 35 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-metilpropil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[[1-hidroxiciclopropil]metil]sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 40 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[[1-hidroxiciclopropil]metil]sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-Formil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[[1-hidroxiciclopropil]metil]sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 45 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-(hidroxiacetil)-5-[[1-hidroxiciclopropil]metil]sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-hidroxiopropil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- (1*R*)-2-[(1-Cianociclopropil)carbonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 50 (1*S*)-2-[(1-Cianociclopropil)carbonil]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- (1*R*)-2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)(1-²H)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- (1*S*)-2-Acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)(1-²H)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- 55 (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*R*)-2-metiloxetan-2-il)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-2-[(2*S*)-2-metiloxetan-2-il)carbonil]-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida;
- N*²-Ciclopropil-*N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfamoil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-1,2-dicarboxamida;
- 60 *N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-*N*²-metil-5-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-1,2-dicarboxamida;
- N*²-Etil-*N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-1,2-dicarboxamida;
- 65 *N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-1,2-dicarboxamida;
- N*²-Ciclopropil-*N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-1,2-

- dicarboxamida;
 5-(Ciclopropilsulfonyl)-*N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-*N*²-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-1,2-dicarboxamida;
 5 *N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-[(2-metoxietil)sulfonyl]-*N*²-metil-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-1,2-dicarboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
9. Un compuesto de fórmula (I), como se indica en la reivindicación 1, que es (1*R*)-2-acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
 10
10. Un compuesto de fórmula (I), como se indica en la reivindicación 1, que es (1*R*)-2-acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida.
- 15 11. Un compuesto de fórmula (I), como se indica en la reivindicación 1, que es una sal farmacéuticamente aceptable de (1*R*)-2-acetil-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida.
- 20 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como se indica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 13. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se indica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en terapia.
- 30 14. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se indica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento de psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma.
- 35 15. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se indica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento de psoriasis.
16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como se indica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y al menos un principio activo seleccionado de:
- (a) un agonista de beta-adrenoceptor;
 - (b) un antagonista del receptor muscarínico;
 - (c) un antagonista del receptor muscarínico conjunto y un agonista del adrenoceptor beta; y
 - (d) un agonista del receptor de glucocorticoides (esteroideo o no esteroideo).