RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,55 (dd, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,00 (dd, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,60 (cuad, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,45 (t, 3H), 1,45 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.385, 1.680, 1.662, 1.569, 1.510

Intermedio 432:

(1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2-etil-3,5-difluorofenil}etil) carbamato de *terc*-butilo

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **430** y **125**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,54 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,57 (cuad, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,46 (t, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,33 (d, 3H), 1,16 (t, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.358, 1.677, 1.631

Intermedio 446:

(1-{6-(benciloxi)-3-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2,4-difluorofenil}etil) carbamato de *terc*-butilo

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **444** y **125**

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,50 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,0 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,6-7,3 (m, 5H), 7,05 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (m, 12H)

RMN ^{19}F : -112,5, -115,5

IR (cm^{-1}): 3.490, 1.709

Intermedio 467:

(2-{3-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2,4-difluorofenil}propan-2-il) carbamato de *terc*-butilo

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **465** y **125**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,54 (d, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,30 (s ancho, 1H), 7,22 (t, 1H), 4,58 (cuad, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (m, 9H)

RMN ^{19}F :-117,2, -116,2

IR (cm^{-1}): 3.345, 1.697, 1.672

Intermedio 480:

***N*-(1-{3-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2,4-difluorofenil}propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **478** y **125**

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,56 (d, 1H), 8,19 (2d, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,72 (2m, 2H), 7,31 (t, 1H), 5,50 (d, 1H), 4,59 (cuad., 2H), 4,40 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,48 (t, 3H), 1,08 (s, 9H), 0.87 (t, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.197, 1.670, 1.264, 1.050, 1.018

Intermedio 486:

2-{3-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2,4-difluorofenil}pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **484** y **125**

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,45 (d, 1H), 8,17 (2d, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,61 (cuad, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,48 (t, 3H), 1,29 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 1.694, 1.674, 1.159

Pureza óptica (SFC: Columna ID 3μM 4,6x250 mm; CO_2 / (isopropanol/n-butilamina:100/0,5) : 75 / 25 ; Detección: 254nm) : > 99%.

Intermedio 494:

[(1*R*)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}propil] carbamato de *terc*-butilo

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **492** y **125**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d ancho, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,55 (m y cuad, 3H), 1,7 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,4 (s, 9H), 0.9 (t, 3H)

Intermedio 501:

(1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}-2-metilpropil) carbamato de *terc*-butilo

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **499** y **125**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,54 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,22 (m, 2H), 4,58 (cuad, 2H), 4,39 (t, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,48 (t, 3H), 1,38 (s ancho, 9H), 0.9-0,79 (2d, 6H)

RMN ^{19}F :-113,1

IR (cm^{-1}): 3.354, 1.678, 1.633

Intermedio 507:

(1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}butil)carbamato de *terc*-butilo

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **505** y **125**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,55 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,45 (d ancho, 1H), 7,2 (d ancho, 2H), 4,6 (m, 1H), 4,58 (cuad, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,4 (s ancho, 9H), 1,3 (m, 2H), 0.9 (t, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.350, 1.676, 1.160

Intermedio 512:

(1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}-3-metilbutil) carbamato de *terc*-butilo

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **510** y **125**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,55 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 1,65-1,45 (m, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,4 (s, 9H), 0.95 (2d, 6H)

IR (cm^{-1}): 3.380, 1.681, 1.673, 1.663

Intermedio 523:

2-{3-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2,4-difluorofenil}pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **521** y **125**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,56 (d, 1H), 8,18 (2d, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,62 (cuad, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,35-1,8 (2m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,5 (t, 3H), 1,29 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 1.682, 1.667

Pureza óptica (SFC: Columna ID 3μM 4,6x250 mm; CO_2 / (isopropanol/n-butilamina:100/0,5) : 75 / 25 ; Detección: 254nm) : > 99%.

Intermedio 528:

***N*-(1-{3-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2-fluorofenil}etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **526** y **125**

RMN ^{1}H (300/400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,50 (d ancho, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,87 (d ancho, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,77 (td, 1H), 7,57 (td, 1H), 7,38 (t, 1H), 4,64 (quint., 1H), 4,56 (cuad., 2H), 1,47 (d, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,07 (s, 9H)

RMN ^{19}F: -118

IR (cm^{-1}): 1.663, 1.051, 3.203

Intermedio 552:

(1-{2-(benciloxi)-4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil) carbamato de *terc*-butilo

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **550** y **125**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,56 (d, 1H), 8,2-8,16 (2d, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,11 (AB, 2H), 5,12 (m, 1H), 4,58 (cuad, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,39 (s ancho, 12H), 1,27 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.358, 1.679

Intermedio 560:

(1-{3-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2,4-difluoro-6-metilfenil}etil) carbamato de *terc*-butilo

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **558** y **125**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,53 (d, 1H), 8,19-8,12 (2d, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,88 (quint, 1H), 4,58 (cuad, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,36 (d, 3H), 1,33-1,25 (2s anchos, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.340, 1.705, 1.670, 1.258, 1.162

Intermedio 698:

[{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}(3-metoxifenil) metil]carbamato de *terc*-butilo

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **696** y **125**

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H), 5,95 (m, 1H), 4,55 (cuad., 2H), 3,75 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s ancho, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.342, 2.980, 1.675, 1.632-1.612, 1.568, 1.250, 1.159

Intermedio 704:

(2-ciclohexil-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil) carbamato de *terc*-butilo

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **702** y **125**

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,45 (dl, 1H, NH), 7,20 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,55 (cuad., 2H), 1,85-0.90 (m, 13H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.359, 2.924-2.854, 1.680-1.634, 1.616, 1.526, 1.252, 1.164

Intermedio 708:

(ciclohexilmetil)(1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil)carbamato de *terc*-butilo

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **706** y **125**

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,53 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,15 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,56 (cuad., 2H), 3,10 (m, 2H), 1,75-075 (m, 11H), 1,58 (d, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (s ancho, 9H)

IR (cm^{-1}): 1.674, 1.632, 1.254-1.150, 957, 816, 757

Intermedio 710:

(1-{4-[(1-etoxi-3-metilisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil) carbamato de *terc*-butilo

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento del intermedio **278** y **294**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,50 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,55 (cuad., 2H), 2,55 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s ancho, 9H), 1,35 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.349, 1.672

Intermedio 732:

(2-{4-[(1-etoxi-3-metilisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **378** y **294**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,45 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,35 (m, 1H, NH), 7,20 (d, 2H), 4,55 (cuad., 2H), 2,55 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s ancho, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.331, 1.687, 1.669

Intermedio 734:

(1-{4-[(1-etoxi-3-metilisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluoro-2-metoxifenil} etil)carbamato de *terc*-butilo

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **367** y **294**

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,50 (d, 1H), 8,05 (s y d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,40 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)

RMN 19F : -118, -129

IR (cm^{-1}): 3.259, 1.697-1.663

Intermedio 741:

[1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3-fluoro-2-metoxifenil}etil] carbamato de *terc*-butilo

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **739** y **125**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,50 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,55 (d, 1H, NH), 7,40 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 5,00 (quint., 1H), 4,60 (cuad., 2H), 3,85 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,35 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.410, 1.709, 1.665, 1.616, 1.570, 1.265, 1.160, 813, 757

Los intermedios **448**, **546**, **555**, **562** y **730** se han obtenido a partir de intermedios preparados utilizando el protocolo de acoplamiento **XXI** y descrito anteriormente.

Intermedio 546:

(1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2-fluoro-3-metoxifenil}etil) carbamato de *terc*-butilo

El intermedio **546** se ha obtenido por reacción de sustitución nucleófila (MeONa/DMF) a partir del intermedio **271**: Se ponen en disolución 4,8 g (10,5 mmoles) del intermedio **271** en 150 mL de DMF bajo corriente de nitrógeno. Se añaden de una sola vez 1,5 g (27,75 mmoles, 2,6 eq.) de metilato de sodio en polvo. Se agita a temperatura ambiente la noche. Un control por HPLC después de 16h a temperatura ambiente muestra sólo 40% de producto formado. Se vuelven a añadir 1,5 g (27,75 mmoles, 2,6 eq.) de metilato de sodio en polvo y se deja agitar 6 horas suplementarias. Se hidroliza por adición de agua helada. Se extrae 3 veces con 250 mL de acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora a sequedad. Se obtienen 18 g de un aceite que aún contiene DMF. El residuo se recoge en 200 mL de agua, se extrae 5 veces con 200 mL de éter. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora a sequedad. Se obtienen 4,89 g de un aceite anaranjado que se purifica por cromatografía flash en sílice (eluyente: gradiente CH_2Cl_2-AcOEt : 99-1 a 90-10) para proporcionar 1,55 g del intermedio **546** en la forma de un merengue amarillo y 1,6 g de fracciones impuras.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,44 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 4,94 (quint, 1H), 4,56 (cuad, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,36 (d, 3H)

RMN ^{19}F :-137,1

IR (cm^{-1}): 3.342, 1.701, 1.664

El intermedio **554** se ha obtenido a partir de **552** según la secuencia siguiente:

Intermedio 553:

(1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluoro-2-hidroxifenil}etil) carbamato de *terc*-butilo

Una disolución de **552** (6,7 g, 12 mmoles) en una mezcla etanol/AcOEt (500 mL, 1/1) se hidrogena a presión atmosférica de H_2 y a 60°C en presencia de Pd/C 10% (0,2 g) durante 7 horas. El catalizador se filtra, la concentración del filtrado da lugar al intermedio **553** en forma de un sólido (5,7 g).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 9,88 (s ancho, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,19-8,13 (2d, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,47 (d ancho, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,03 (quint, 1H), 4,57 (cuad, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,39 (s ancho y d, 12H), 1,29 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.350, 3.500-2.600, 1.675

Intermedio 554:

Trifluorometanosulfonato de 6-{1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]etil}-3-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2,4-difluorofenilo

Una disolución a 0°C de **553** (5,6 g, 11 mmoles) en piridina (45 mL) se trata con anhídrido tríflico (3,36 g, 11 mmoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se enfría de nuevo a 0°C y se trata con anhídrido tríflico (0,2 eq.) hasta la conversión total. La piridina se evapora en vacío, el residuo se recoge con agua y AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. Por cromatografía en sílice (eluyente CH_2Cl_2/AcOEt 100/0 a 95/5) se obtiene el intermedio **554** en forma de un sólido (6,2 g).

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,59 (d, 1H), 8,23-8,19 (2d, 2H), 8,17 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,71 (d ancho, 1H), 7,5 (d, 1H), 4,97 (quint, 1H), 4,57 (cuad, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,4 (d, 3H), 1,38 (s ancho, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.375, 1.675

LCMS [M+H]+: 604

El intermedio **448** se ha obtenido en dos etapas a partir del intermedio **446:** el intermedio **446** se ha transformado en fenol **447** según el protocolo descrito para la obtención de **553.** El fenol **447** se ha tratado con yoduro de metilo según el protocolo descrito para el intermedio **93**.

Intermedio 448:

(1-{3-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2,4-difluoro-6-metoxifenil}etil) carbamato de *terc*-butilo

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,50 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,97 (2m, 2H), 7,69 (tt, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,0-6,7 (s ancho, 1H), 5,1-4,9 (m, 1H), 4,57 (cuad, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,4-1,3 (s ancho, 12H)

IR (cm^{-1}): 3.455, 1.707, 1.163

El intermedio **554** se ha utilizado para preparar los intermedios **555** y **562:**

Intermedio 555:

(1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluoro-2-metilfenil}etil) carbamato de *terc*-butilo

Una mezcla de **554** (1g, 1,65 mmoles), de trimetil-boroxina (0,42 g, 3,3 mmoles), de K_2CO_3 (0,91 g, 6 mmoles) y en 1,4-dioxano (15 mL) desgaseada con N_2 durante 15minutos se trata con $Pd(PPh_3)_4$ (0,38 g, 0,3 mmoles). El medio se calienta a reflujo 1 hora. Después de volver a temperatura ambiente el sólido se filtra, el filtrado se concentra en vacío. Por cromatografía en sílice (eluyente CH_2Cl_2/AcOEt 100/0 a 50/50) se obtienen 0,7 g del intermedio **555**.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8,54 (d, 1H), 8,2-8,15 (2d, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,59 (d ancho, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,9 (quint, 1H), 4,57 (cuad, 2H), 2,22 (s ancho, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,38-1,26 (2s anchos, 9H), 1,3 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.369, 1.682-1.672

LCMS [M+H]$^+$: 470

El intermedio **562** se ha obtenido a partir del intermedio **554** según la secuencia:

Intermedio 561:

(1-{2-etenil-4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil) carbamato de *terc*-butilo

A una disolución desgaseada con N_2, del intermedio **554** (1.g) en 1,4-dioxano (20 mL) se añaden vinil-tributil-estaño (0,58 g) y $Pd(PPh_3)_4$ (50 mg) y LiCl (0,2 g,). La mezcla se

calienta a 100°C durante 2 horas. Después de volver a temperatura ambiente, el medio se trata con una disolución acuosa de KF al 10%, las sales se filtran y el filtrado se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre MgSO4, y se concentra en vacío. Por cromatografía en sílice (eluyente CH_2Cl_2/AcOEt 100/0 a 90/5) se obtiene el intermedio **561** en forma de un sólido amorfo (0,7 g).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,55 (d, 1H), 8,21-8,18 (2d, 2H), 8,09 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,62 (d ancho, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 5,69 (d, 1H), 5,66 (d, 1H), 4,98 (quint, 1H), 4,57 (cuad, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,38-1,26 (2s anchos, 9H), 1,3 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.367, 1.683-1.670

El tratamiento del intermedio **561** según el protocolo descrito para el intermedio **395** ha dado lugar a la obtención de **562**.

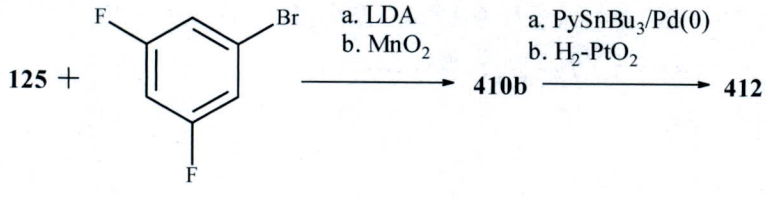
Intermedio 562:

(1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2-etil-3,5-difluorofenil}etil) carbamato de *terc*-butilo

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,54 (d, 1H), 8,2-8,15 (2d, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,6 (d ancho, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,94 (quint, 1H), 4,57 (cuad, 2H), 2,74-2,64 (2m, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,38 (s ancho, 9H), 1,33 (d, 3H), 1,16 t, 3H)

LCMS [M+H]+: 484

El intermedio **412** se ha obtenido según el protocolo siguiente:



Intermedio 410b:

(4-bromo-2,6-difluorofenil)(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de 1-bromo-3,5-difluorobenceno y **125**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 4,60 (cuad, 2H), 1,45 (t, 3H)

IR (cm^{-1}): 1.668.

Intermedio 412:

[2,6-difluoro-4-(piperidin-2-il)fenil](1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

Etapa 1:

A una disolución desgaseada con nitrógeno del intermedio **410b** (1,1 g) en DMF anhidro (20 mL) se añade 2-(tributilestaño)-piridina (1 g, 2,7 mmoles) y $Pd(PPh_3)_4$ (500 mg, 0,43 mmoles) . El medio de reacción se calienta a 100°C durante 20 horas, y se diluye con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se decanta, se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora en vacío. El residuo se purifica por cromatografía flash en sílice (eluyente: gradiente CH_2Cl_2-AcOEt : 99-1 a 85-15). El intermedio esperado (700 mg) se obtiene en la forma de un sólido blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,75 (dd, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,21 (dd, 2H), 8,18 (m, 2H), 8,04 (d, 2H), 7,99 (td, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 4,58 (cuad, 2H), 1,46 (t, 3H)

IR (cm^{-1}): 1.668

Etapa 2:

A una disolución del intermedio obtenido anteriormente (700 mg, 1,79 mmoles) en 45 mL de metanol se añaden 0,4 mL de una disolución concentrada de HCl al 37% y 140 mg de PtO_2. La mezcla de reacción se hidrogena a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica de H_2 durante 15 horas. El catalizador se filtra, y el filtrado se concentra en vacío. El residuo puesto en suspensión en agua se trata con una disolución acuosa de sosa 10N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora en vacío. El producto se purifica en Phase Strategy RP 15 µm, eluyente: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético. Después de evaporar el acetonitrilo, la fase acuosa se basifica por adición de sosa 10N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora en vacío. El intermedio **412** (180 mg) se obtiene en la forma de un aceite que cristaliza a temperatura ambiente.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,54 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,57 (cuad., 2H), 3,78 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,46 (t, 3H), 1,60-1,30 (m, 3H)

IR (cm^{-1}): 1.667

Los productos **P66** y **P134** se han obtenido respectivamente a partir de los intermedios **380** y **732** según el procedimiento descrito para el producto **P68**.

Los demás intermedios cetonas obtenidos por el protocolo **XXI** se han desprotegido en medio ácido (HCl 4N o éter clorhídrico 2N) para dar lugar a los productos finales, según los procedimientos descritos para los productos **P17** y **P110**.

Producto	Resultante de	Nomenclatura Descripción analítica
P41	**236**	**Hidrocloruro de 5-[(1-amino-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)carbonil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,60 (s, 1H), 8,65 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (d y t, 2H), 7,40 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,12 (m, 1H) **IR (cm^{-1}):** 1.687-1.671, 1.629 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{19}H_{15}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 341,1102, medido 341,1107
P44	**262**	**Hidrocloruro de 5-[(3-amino-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)carbonil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11,70 (s, 1H), 8,65 (s ancho, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,40 (2d, 2H), 7,30 (d, 1H), 4,90 (dd, 1H), 3,35-3,00 (2m, 2H), 2,55-2,20 (2m, 2H) **IR (cm^{-1})**: 3.250-2.480, 1.687-1.672 **HRMS (ESI):** m/z teórico para $C_{19}H_{15}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 341,1102, medido 341,1107
P46	**271**	**Hidrocloruro de 5-[4-(1-aminoetil)-2,3-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,60 (m, 1H), 9,00-8,50 (m, 3H), 8,50 (d ancho, 1H), 7,85 (d ancho, 1H), 7,65 (t ancho, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,70 (cuad, 1H), 1,6 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.200-1.950, 1.671, 1.632 **HRMS (ESI)**: m/z teórico para $C_{18}H_{15}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 329,1101, medido 329,1102

P49	**296**	**Hidrocloruro de 5-{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil}-3-metilisoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,80 (s, 1H), 8,75 (s, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,55 (cuad, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.237-2.450, 1.687-1.672, 1.622 **HRMS (ESI)**: m/z teórico para $C_{19}H_{17}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 343,1258, medido 343,1256
P50	**305**	**Hidrocloruro de 5-{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil}-4-metilisoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,60 (s, 1H), 8,75 (s, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,55 (cuad, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.158, 3.120-2.432, 1.676, 1.633 **HRMS (ESI)**: m/z teórico para $C_{19}H_{17}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 343,1258, medido 343,1274
P53	**319**	**Hidrocloruro de 5-[(1-amino-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)carbonil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,60 (s, 1H), 8,65 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,12 (m, 1H) **IR (cm^{-1})**: 3.600-2.600, 1.687, 1.633 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{19}H_{15}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 341,1101, medido 341,1101 **Pureza óptica** (SFC:columna AD 3µM 4,6x250 mm ; eluyente: CO_2/ (isopropanol/dietilamina:100/0,5) : 70/30; detección: 255nm) : > 99%. (ausencia de **P58**)

P55	**328**	**Hidrocloruro de 5-{4-[(1*S*)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil}-4-metilisoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,50 (s, 1H), 8,65 (m, 3H), 8,48 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 4,55 (s ancho, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) **RMN^{19}F :** -108,2 **IR (cm^{-1}):** 3.500-2.500, 1.680, 1.632 **MS (DEI 70 eV)** : m/z 342,1
P56	**333**	**Hidrocloruro de 5-{3-[(1*R*)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil}isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,80 (s ancho, 1H), 8,80 (s ancho, 3H), 8,55 (d, 1H), 8,00 (d y dd, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (t y d, 3H), 4,62 (cuad, 1H), 1,60 (d, 3H) **RMN ^{19}F :** -112, -115 **IR (cm^{-1}):** 3.450-2.480, 1.668, 1.619, 1.589, 1.273-1.237 **HRMS (ESI)**: m/z teórico para $C_{18}H_{15}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 329,1102, medido 329,1115 **Pureza óptica** (SFC:columna ID 5µM 4,6x250 mm ; eluyente: CO_2 / (isopropanol/n-butilamina:100/0,5) : 75 / 25 ; detección: 254nm) : > 99%. (ausencia de **P57**) α_D (589nM) = -3,09 (c = 0,0097 g/mL, DMSO) a 20°C
P57	**336**	**Hidrocloruro de 5-{3-[(1*S*)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil}isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,80 (s ancho, 1H), 8,80 (s ancho, 3H), 8,60 (d, 1H), 8,00 (d y dd, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,50 (t y d, 3H), 4,68 (cuad, 1H), 1,62 (d, 3H) **RMN ^{19}F :** -111, -115 **IR (cm^{-1})**: 3.450-2.480, 1.674, 1.612, 1.589, 1.262-

		1.222 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{18}F_2H_{15}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 329,1102, medido 329,1105 **Pureza óptica** (SFC: columna ID 5µM 4,6x250 mm ; eluyente: CO_2 / (isopropanol/n-butilamina:100/0,5) : 75 / 25 ; detección: 254nm) : > 99%. (ausencia de **P56**) α_D (589nM) = 3,43 (c = 1, DMSO) a 20°C
P58	**339**	**Hidrocloruro de 5-[(1-amino-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)carbonil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,60 (s, 1H), 8,65 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,12 (m, 1H) **IR (cm^{-1}):** 3.410-2.390, 1.675, 1.632, 1.600, 879-740 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{19}H_{15}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 341,1101, medido 341,1104 **Pureza óptica** (SFC:columna AD 3µM 4,6x250 mm ; eluyente: CO_2/ (isopropanol/dietilamina:100/0,5) : 70/30; detección: 255nm) : >99%.(ausencia de **P53**)
P59	**345**	**Hidrocloruro de 5-{[(3*R*)-3-amino-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]carbonil}isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,70 (m, 1H), 8,65 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (2d, 2H), 7,30 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,20 (m, 1H) **IR (cm^{-1}):** 3.200-2.300, 1.657, 1.628 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{19}H_{15}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 341,1102, medido 341,1104 **Pureza óptica** (SFC:columna AD-H 3µM 4,6x250

		mm ; eluyente: CO_2 / (metanol/butilamina:100/0,5) : 65/35; detección: 308nm) : > 99%. (ausencia de **P60**) α_D (589nM) = -27,7 (c = 0,009 g/mL, MeOH) a 20°C
P60	**348**	**Hidrocloruro de 5-{[(3*S*)-3-amino-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]carbonil}isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,70 (m, 1H), 8,65 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (2d, 2H), 7,30 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,2 (m, 1H) **IR (cm^{-1}):** 3.200-2.300, 1.657, 1.627 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{19}H_{15}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 341,1102, medido 341,1101 **Pureza óptica** (SFC: columna AD-H 3µM 4,6x250 mm ; eluyente: CO_2 / (metanol/butilamina:100/0,5) : 65/35; detección: 308nm) : > 99%. (ausencia de **P59**)
P63	**369**	**Hidrocloruro de 5-[4-(1-aminoetil)-2,6-difluoro-3-metoxibenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,70 (m, 1H), 8,80 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (s ancho, 2H), 4,70 (cuad, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.410-2.080, 1.666, 1.629, 1.610, 1.589, 832-702 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{19}H_{17}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 359,1207, medido 359,1232

P65	**375**	**Hidrocloruro de 5-[4-(1-aminoetil)-2,6-difluoro-3-metoxibenzoil]-3-metilisoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,70 (m, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,70 (cuad, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.430-2.250, 1.666, 1.632, 1.595, 838-687 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{20}H_{19}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 373,1364, medido 373,1365
P66	**380**	**Metanosulfonato de 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorobenzoil]-4-metilisoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,50 (d, 1H), 8,70-8,50 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,15 (d ancho, 1H), 1,95 (s ancho, 3H), 1,65 (s, 6H) **IR (cm^{-1}):** 3.300-2.200, 1.682, 1.634, 1.162, 1.035 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{20}F_2H_{19}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 357,1415, medido 357,1423 m/z teórico para $C_{20}F_2H_{19}N_2O_2$ $[M+H-NH_3]^+$ 340,1149, medido 340,1142
P67	**389**	**Hidrocloruro de 5-{4-[-1-aminoetil]-2-fluoro-3-metoxibenzoil}isoquinolein-1(2*H*)-ona, enantiómero 1** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,57 (d, 1H), 8,55 (m, 3H), 8,47 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,67 (cuad, 1H), 3,93 (d, 3H), 1,52 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.300-2.500, 1.665, 1.627 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{19}H_{18}FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 341,1301, medido 341,1297; m/z teórico para $C_{19}FH_{18}N_2O_3$ $[M+H-NH_3]^+$ 324,1036, medido 324,1014 **Pureza óptica** (columna AD-H 5μM 4,6x250 mm ;

		eluyente: EtOH/ CH_3CN/butilamina:95/5/0,1) ; detección: 260nm) : > 99%. α_D (589nM) = -6,99 (c = 0,01 g/mL, MeOH) a 20°C
P70	**395**	**Hidrocloruro de 5-[4-(1-aminoetil)-2,6-difluorobenzoil]-4-etilisoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,60 (d, 1H), 8,75 (s ancho, 3H), 8,47 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 4,52 (s ancho, 1H), 2,33 (cuad, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,10 (t, 3H) **RMN ^{19}F :** -108,7 **IR (cm^{-1}):** 3.300-2.000, 1.676, 1.631 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{20}H_{19}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 357,1415, medido 357,1415
P72	**403**	**Hidrocloruro de 5-{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2,6-difluoro-3-metoxibenzoil}isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,70 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,55 (m, 3H), 7,95 (dd, 1H), 7,60 (t y dd, 2H), 7,40 (m, 2H), 4,70 (cuad, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,50 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.300-2.300, 1.687, 1.649, 1.630, 1.589 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{19}H_{17}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 359,1207, medido 359,1189. **Pureza óptica** (SFC: columna ID 5µM 4,6x250 mm ; eluyente: CO_2 / (isopropanol/butilamina:100/0,5) : 70/30; detección: 256nm) : > 99%. (ausencia de **P73**)
P73	**406**	**Hidrocloruro de 5-{4-[(1*S*)-1-aminoetil]-2,6-difluoro-3-metoxibenzoil}isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,70 (m, 1H), 8,60 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,40 (m, 2H), 4,70 (cuad, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)

		IR (cm^{-1}): 3.300-2.300, 1.687, 1.649, 1.630, 1.589 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{19}H_{17}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 359,1207, medido 359,1215. **Pureza óptica** (columna ID 5µM 4,6x250 mm ; eluyente: CO_2 / (isopropanol/butilamina:100/0,5) : 70/30; detección: 256nm) : > 99%. (ausencia de **P72**)
P75	**412**	**Hidrocloruro de 5-[2,6-difluoro-4-(piperidin-2-il)benzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,67 (s ancho, 1H), 9,46 (m, 2H), 8,54 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 4,37 (dd, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,00-1,50 (m, 5H) **IR (cm^{-1}):** 3.200-2.400, 1.673, 1.632 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{21}H_{19}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 369,1415, medido 369,1415.
P80	**432**	**Hidrocloruro de 5-[4-(1-aminoetil)-3-etil-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,70 (m, 1H), 8,80 (m, 3H), 8,50 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,40 (s ancho, 2H), 4,65 (cuad, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,60 (d, 3H), 1,10 (t, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.500-2.250, 1.673-1.624, 1.594, 788-697 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{20}H_{19}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 357,1415, medido 357,1396.
P81	**433**	**Hidrocloruro de 5-{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil}-4-cloroisoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 12,10-11,60 (s ancho, 1H), 8,90-8,40 (s ancho, 3H), 8,42 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 4,50 (cuad, 1H), 1,51 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.600-2.400, 1.671, 1.648

		HRMS (ESI) : m/z teórico para $C_{18}H_{14}ClF_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 363,0712, medido 363,0706. α_D (589nM) = 4,39 (c = 1, DMSO) a 20°C
P82	**434**	**Hidrocloruro de 5-{4-[(1*S*)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil}-4-cloroisoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 12,10-11,60 (s ancho, 1H), 8,90-8,40 (s ancho, 3H), 8,42 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 4,50 (cuad, 1H), 1,51 (d, 3H) **RMN ^{19}F :** -107,2 **IR (cm^{-1}):** 3.600-2.400, 1.681, 1.634 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{18}H_{14}ClF_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 363,0712, medido 363,0701. α_D (589nM) = -4,4 (c = 1, DMSO) a 20°C
P85	**448**	**Hidrocloruro de 5-[3-(1-aminoetil)-2,6-difluoro-4-metoxibenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,60 (s ancho, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,29 (s ancho, 3H), 7,93 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,60 (cuad, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,52 (d, 6H) **RMN ^{19}F :** -109, -115 **IR (cm^{-1}):** 3.200-2.600, 1.674, 1.650, 1.625, 1.144, 1.052, 781 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{19}H_{17}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 359,1207, medido 359,1212.
P88	**467**	**Hidrocloruro de 5-[3-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,70 (s, 1H), 8,83 (s ancho, 3H), 8,54 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,45 (2d, 2H), 7,40 (m, 1H), 1,70 (s, 6H) **RMN ^{19}F :** -109,7, -112,6 **IR (cm^{-1}):** 3.200-2.500, 1.684, 1.625

		HRMS (ESI) : m/z teórico para $C_{19}H_{17}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 343,1258, medido 343,1265.
P90	**480**	**Hidrocloruro de 5-[3-(1-aminopropil)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,70 (s ancho, 1H), 8,54 (s ancho, 3H), 8,53 (d, 1H), 7,93 (2m, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,42 (s, 2H), 4,39 (dd, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 0.82 (t, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.350-2.500, 1.675, 1.630, 1.026, 1.006 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{19}H_{17}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 343,1258, medido 343,1248 **Pureza óptica** (SFC: columna Whelk (S, S) 5µM 4,6x250 mm ; eluyente: CO_2/ (isopropanol/dietilamina:100/0,5) : 70/30; detección: 254nm) : > 99%.
P91	**486**	**Hidrocloruro de 5-[2,6-difluoro-3-(pirrolidin-2-il)benzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,70 (s ancho, 1H), 9,50 (s ancho, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,42 (m, 3H), 4,76 (dd, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,38-2,13-1,99 (m, 4H) **IR (cm^{-1}):** 3.250-2.400, 1.687, 1.667, 787 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{20}H_{17}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 355,1258, medido 355,1267. **Pureza óptica** (SFC: columna ID 5µM 4,6x250 mm ; eluyente: CO_2/ (isopropanol/Dietilamina:100/0,5) : 70/30; detección: 255nm) : > 99%. (ausencia de **P99**)

P92	**494**	**Hidrocloruro de 5-{4-[(1*R*)-1-aminopropil]-2,6-difluorobenzoil}isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,80 (s ancho, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,40 (m, 2H), 4,30 (dd, 1H), 2,05-1,85 (m, 2H), 0.85 (t, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.300-2.100, 1.670, 1.624 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{19}H_{17}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 343,1258, medido 343,1248.
P93	**501**	**Hidrocloruro de 5-[4-(1-amino-2-metilpropil)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (300-500 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,67 (s ancho, 1H), 8,61 (s ancho, 3H), 8,54 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,39 (s, 2H), 4,13 (d, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,06-0.81 (d, 6H) **IR (cm^{-1}):** 3.500-2.500, 1.626, 1.524, 1.480 **RMN ^{19}F :** -111,3 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{20}H_{19}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 357,1415, medido 357,1409.
P94	**507**	**Hidrocloruro de 5-[4-(1-aminobutil)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,70 (s, 1H), 8,80 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 0.90 (t, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.200, .2800, 1.632 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{20}H_{19}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 357,1415, medido 357,1422.

P95	**512**	**Hidrocloruro de 5-[4-(1-amino-3-metilbutil)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,70 (m, 1H), 8,75 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 4,40 (t, 1H), 1,85 (dd, 2H), 1,45 (m, 1H), 0,90 (2d, 6H) **IR (cm^{-1}):** 3.165, 2.870, 1.658, 1.216 **HRMS (ESI):** m/z teórico para $C_{21}H_{21}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 371,1571, medido 371,1576.
P99	**523**	**Hidrocloruro de 5-[2,6-difluoro-3-(pirrolidin-2-il)benzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,69 (d, 1H), 9,64 (m, 2H), 8,55 (d ancho, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,5-7,35 (m, 3H), 4,8 (dd, 1H), 3,3 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,2-2,05 (2m, 2H), 2,00 (m, 1H) **IR (cm^{-1}):** 3.300-2.000, 1.686, 1.666 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{20}H_{17}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 355,1258, medido 355,1266. **Pureza óptica** (SFC: columna ID 5µM 4,6x250 mm ; eluyente: CO_2/ (isopropanol/Dietilamina:100/0,5) : 70/30; detección: 255nm) : > 99%. (ausencia de **P91**)
P100	**528**	**Hidrocloruro de 5-[3-(1-aminoetil)-2-fluorobenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,57 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,65 (m, 3H), 4,62 (cuad, 1H), 1,55 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.167, 3.000-2.000, 1.664, 1.630 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{18}H_{16}FN_2O_2$ $[M+H]^+$ 311,1196, medido 311,1195. **Pureza óptica** (SFC: Columna ID 3µM 4,6x250 mm;

		eluyente: CO_2 / (isopropanol/Dietilamina:100/0,5) : 70/30; detección: 253nm) : > 99%. (ausencia de **P108**)
P104	**546**	**Hidrocloruro de 5-[4-(1-aminoetil)-3-fluoro-2-metoxibenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,57 (m, 1H), 8,59 (s ancho, 3H), 8,46 (d ancho, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,68 (cuad, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,57 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.650-2.400, 1.678, 1.651, 783, 752 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{19}H_{18}FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 341,1301, medido 341,1292
P105	**555**	**Hidrocloruro de 5-[4-(1-aminoetil)-2,6-difluoro-3-metilbenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,67 (s ancho, 1H), 8,62 (s ancho, 3H), 8,53 (dd, 1H), 7,88 (d ancho, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 4,69 (cuad, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,53 (d, 3H). **IR (cm^{-1}):** 3.350-2.000, 1.672, 1.626 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{19}H_{17}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 343,1253, medido 343,1244
P106	**560**	**Hidrocloruro de 5-[3-(1-aminoetil)-2,6-difluoro-4-metilbenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,7 (m, 1H), 8,55 (m, 4H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 1,50 (m, 6H). **IR (cm^{-1}):** 2.859, 1.622, 789-747-709 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{19}H_{17}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 343,1253, medido 343,1246
P107	**562**	**Hidrocloruro de 5-[4-(1-aminoetil)-3-etil-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,68 (s ancho, 1H), 8,59 (s ancho, 3H), 8,54 (d ancho, 1H), 7,88 (d

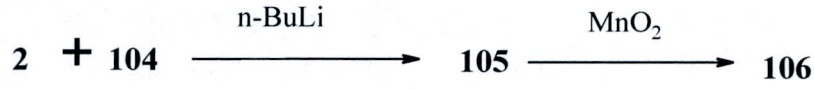
		ancho, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 4,67 (cuad, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,13 (t, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.200-2.500, 1.674, 789 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{20}H_{19}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 357,1409, medido 357,1403.
P128	**698**	**Hidrocloruro de 5-{4-[amino(3-metoxifenil)metil]-2,6-difluorobenzoil}isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^1H** (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,65 (s ancho, 1H), 9,30 (s ancho, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,80 (s, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.300-2.400, 1.661, 1.627-1.591, 1.259, 783 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{24}H_{19}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 421,1364, medido 421,1346
P129	**704**	**Hidrocloruro de 5-[4-(1-amino-2-ciclohexiletil)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^1H** (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,70 (s ancho, 1H), 8,75 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 1,95-0.85 (3m, 13H) **IR (cm^{-1}):** 3.387, 3.150-2.600, 2.923-2.851, 1.661-1.631, 1.591, 1.260 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{24}H_{25}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 411,1884, medido 411,1869
P130	**708**	**Hidrocloruro de 5-(4-{1-[(ciclohexilmetil)amino]-etil}-2,6-difluorobenzoil)isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^1H** (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,50 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,35 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,75-0.90 (3m, 11H), 1,65 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.163, 3.019, 2.921-2.854, 2.661, 1.692-1.673, 1.634-1.592, 1.437, 1.237 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{25}H_{27}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$

		425,2041, medido 425,2042
P131	**710**	**Hidrocloruro de 5-[4-(1-aminoetil)-2,6-difluoro-benzoil]-3-metilisoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,80-11,60 (m, 1H), 9,00-8,60 (m, 3H), 8,50 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (s ancho, 1H), 4,55 (cuad, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.200-2.300, 1.672 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{19}F_2H_{17}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 343,1258, medido 343,1268; m/z teórico para $C_{19}H_{17}F_2N_2O_2$ $[M+H-NH_3]^+$ 326,0993, encontrado 326,0991
P133	**730**	**Hidrocloruro de 5-{4-(1-aminoetil)-5-[2-(dimetil-amino)etoxi]-2-fluorobenzoil}isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,70 (m, 1H), 10.80 (m, 1H), 8,60 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,00 (t, 1H), 5,00 (cuad, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,85 (s ancho, 6H), 1,55 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.367, 2.800-2.300, 1.655, 1.627, 1.481 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{22}H_{25}FN_3O_3$ $[M+H]^+$ 398,1880, medido 398,1881
P134	**732**	**Metanosulfonato de 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorobenzoil]-3-metilisoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6)**:** δ 11,80-11,60 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,50-8,30 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 2,30 (s ancho, 3H), 1,70 (s, 6H) **IR (cm^{-1}):** 3.300-2.000, 1.675, 1.632, 1.176 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{20}H_{19}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 357,1415, medido 357,1412
P135	**734**	**Hidrocloruro de 5-[4-(1-aminoetil)-2,6-difluoro-3-**

		metoxibenzoil]-3-metilisoquinolein-1(2*H*)-ona **RMN ^{1}H** (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,70 (m, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,70 (cuad, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.430-2.250, 1.666, 1.632, 1.595, 838-687 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{20}H_{19}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 373,1364, medido 373,1365
P137	**741**	**Hidrocloruro de 5-{4-[-1-aminoetil]-2-fluoro-3-metoxibenzoil}isoquinolein-1(2*H*)-ona, enantiómero 2** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,60 (d, 1H), 8,70 (s ancho, 3H), 8,45 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,68 (cuad, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.300-2.200, 1.664, 1.621 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{19}FH_{18}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 341,1301, medido 341,1298; m/z teórico para $C_{19}H_{18}FN_2O_3$ $[M+H-NH_3]^+$ 324,1012, encontrado 324,1036 **Pureza óptica** (columna AD-H 5µM 4,6x250 mm ; eluyente: EtOH/ CH_3CN/butilamina:95/5/0,1) ; detección: 260nm) : > 99%. (ausencia de **P67**) α_D (589nM) = 6,85 (c = 0,01 g/mL, MeOH) a 20°C

<u>Protocolo XXII: Método alternativo de preparación de los compuestos de fórmula (I) para los que X representa -C(=O)</u>

Los compuestos de fórmula (I) para los que X representa -C(=O) pueden prepararse igualmente por reacción de acoplamiento por intercambio halógeno metal de un derivado halo-isoquinoleína según el ejemplo de la síntesis del intermedio **106**:



Intermedio 105:

2,2,2-trifluoro-*N*-(1-{3-fluoro-4-[hidroxi(isoquinolein-5-il)metil]-5-metoxifenil}etil)acetamida

A una disolución del intermedio **2** (1 g, 4,8 mmoles) en THF anhidro (15 mL) bajo N_2 y enfriada a -78°C, se añade una disolución de *n*-BuLi (2,5N/hexano) (2,1 mL) manteniendo la temperatura inferior a -70°C. La disolución resultante se agita 20 minutos a -78°C y se añade una disolución del intermedio **104** (1,3 g, 4,4 mmoles) en THF anhidro (15 mL) manteniendo la temperatura inferior a -70°C. La mezcla de reacción se agita 1 hora a -78°C, después 1h30 a -50°C, se hidroliza y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora en vacío. El residuo se purifica por cromatografía flash en sílice (eluyente: CH_2Cl_2/AcOEt : gradiente: 100/0 a 90/10). Se obtiene el intermedio **105** (1 g).

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,80 (s ancho, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,14 (d ancho, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 6,94 (s ancho, 1H), 6,70 (d ancho, 1H), 6,65 (dl, 1H), 5,98 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,41 (2d, 3H).

IR (cm^{-1}): 3.400-3.100, 1.707, 1.209-1.183-1.157, 733

Intermedio 106:

2,2,2-trifluoro-*N*-{1-[3-fluoro-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-5-metoxifenil] etil}acetamida

A una disolución de (0,68 g 1,61 mmoles) del intermedio **105** en cloruro de metileno (100 mL) se añade MnO_2 (2,6 g, 30 mmoles). La mezcla se agita 17 horas a temperatura ambiente y el MnO_2 se filtra. La evaporación del filtrado da lugar a la obtención del intermedio **106** (450 mg) en la forma de un sólido.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,90 (m, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,75 y 8,70 (2d, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,10 (s ancho, 1H), 7,00 (d ancho, 1H), 5,10 (q, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.125 (débil), 1.717, 1.677, 1.621 y 1.590, 1.570, 1.208-1.095, 833-667

Esta secuencia se ha utilizado para preparar los intermedios siguientes:

Intermedio 20:

2,2,2-trifluoro-*N*-{(1*R*)-1-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-3-metoxifenil] etil}acetamida

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **18** y **2**

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,90 (s ancho, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.125, 1.708, 1.653, 1.608, 1.568, 1.204-1.181-1.149, 831-760-734

Intermedio 96

2,2,2-trifluoro-*N*-{(1*R*)-1-[8-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il]etil}acetamida

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **94** y **2**

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 10,00 (s ancho, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,15 (cuad, 1H), 3,80 (t, 2H), 2,80 (2m, 2H), 1,85 (quint, 2H), 1,45 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.395, 1.708, 1.652, 1.610, 1.595, 1.572 . 1.200-1.148, 830-700

Intermedio 264:

***N*-[(1*R*)-1-{8-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il}etil]-2,2,2-trifluoroacetamida**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **94** y **124**

RMN 1H (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 10,0 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,9-7,75 (2d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,9-2,65 (m, 2H), 1,95-1,8 (m, 2H), 1,5-1,35 (d y t, 6H)

IR (cm^{-1}): 3.294, 1.724, 1.700, 1.656, 1.100-1.280

LCMS [M+H]+ = 472

Pureza óptica (SFC: Columna IA 3μM 4,6x250 mm; CO_2 / (etanol/dietilamina:100/0,5): 80/20; Detección: 215nm) : > 99%.

α_D (589nM) = +65,93 (c=0,010gmL, MeOH, 20°C).

Intermedio 359:

***N*-[(1*S*)-1-{8-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il}etil]-2,2,2-trifluoroacetamida**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **357** y **124**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 9,99 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,16 (cuad, 1H), 4,56 (cuad, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,87 (dt, 1H), 2,76 (dt, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,47 (m, 6H)

IR (cm^{-1}): 3.286, 1.702, 1.651

Pureza óptica (SFC: Columna IA 3μM 4,6x250 mm; CO_2 / (etanol/dietilamina:100/0,5): 80/20; Detección: 215nm) : > 99%.

Intermedio 399:

(2-{3-cloro-4-[(1-etoxi-4-metilisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **193** y **301**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,45 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,65 (d y t, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,38 (s ancho, 1H), 4,52 (cuad, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s ancho, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.313, 1.684-1.658

Intermedio 455:

***N*-{8-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il}-2,2,2-trifluoroacetamida**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **453** y **124**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 9,95 (s ancho, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,57 (cuad, 2H), 3,98 (t, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,46 (t, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.280, 1.703, 1.655

Intermedio 514:

***N*-[(1*R*)-1-{8-[(1-etoxi-4-metilisoquinolein-5-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il}etil]-2,2,2-trifluoroacetamida**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **94** y **302**

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 10,00 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,15 (cuad, 1H), 4,50 (cuad, 2H), 3,70 (t, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,45 (t, 6H)

RMN ^{19}F :-73, **IR (cm^{-1})** : 3.270, 1.722

Intermedio 544:

***N*-[(1*R*)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3-metoxifenil}etil]-2,2,2-trifluoroacetamida**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **18** y **124**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 10,00 (m, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,8-7,75 (d y dd, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,01 (cuad, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 3,5 (s, 3H), 1,5 (d, 3H), 1,45 (t, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.290, 1.698, 1.651

Intermedio 641:

2,2,2-trifluoro-*N*-{(1*S*)-1-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-3-metoxifenil] etil}acetamida

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **639** y **2**

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) **:** δ 10,00 (s ancho, 1H, NH), 9,45 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,53 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.222, 1.710, 1.651, 1.608, 1.569

Intermedio 736:

(2-{3-cloro-4-[(1-etoxi-3-metilisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **397** y **293**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,42 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,45 (s y d, 2H), 7,35 (s ancho, 1H, NH), 4,52 (cuad, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (s ancho, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.259, 1.697-1.663

Intermedio 750:

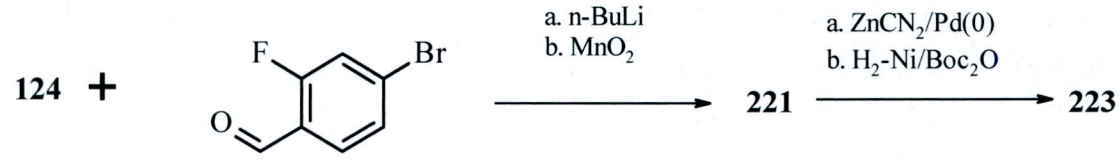
***N*-({8-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il}metil)-2,2,2-trifluoroacetamida**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **748** y **125**

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 9,65 (s, 1H, NH), 8,40 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,40-7,37 (2d, 2H), 7,07 (t, 1H), 4,55 (cuad., 2H), 3,83 (m, 2H), 3,55 (dd, 1H), 3,38 (dd, 1H), 3,08 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,47 (t, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.307, 1.709, 1.653, 1.568, 1.277, 1.155

El **intermedio 221** se ha obtenido por oxidación de **220** resultante del acoplamiento entre el 4-bromo-2-fluorobenzaldehído y el intermedio **124.**



Intermedio 221:

(4-bromo-2-fluorofenil)(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

Etapa 1:

A una disolución del intermedio **124** (2 g, 7,94 mmoles) en THF anhidro (40 mL) enfriada a -70°C se añade, en 20 minutos, una disolución 2,5N de *n*-BuLi en hexano (3,2 mL, 8 mmoles). La disolución resultante se agita 10 minutos a -70°C y se añade una disolución de 4-bromo-2-fluoro-benzaldehído comercial (1,66 g, 8,17 mmoles) en THF (15 mL) en 15 minutos. La mezcla de reacción se agita a -70°C hasta la desaparición del producto de partida y se hidroliza con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se extrae con éter etílico, se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se

seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora en vacío. Por recristalización en acetonitrilo se obtiene el intermedio esperado (1,8 g).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,16 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,50 (d, 1H),7,42 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,52 (d, 1H), 6,32 (d, OH), 4,50 (cuad., 2H), 1,40 (t, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.252, 1.620-1.602-1.571, 1.209-1.163, 1.038, 867-801-755

Etapa 2:

La oxidación del intermedio obtenido anteriormente en presencia de MnO_2 da lugar al intermedio **221**.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8,48 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,78 a 7,6 (m, 5H), 4,57 (cuad, 2H), 1,45 (t, 3H)

IR (cm^{-1}): 1.650

El intermedio **223** se ha obtenido a partir de **221**:

Intermedio 222:

4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3-fluorobenzonitrilo

A una disolución del intermedio **221** (2 g, 5,34 mmoles) en DMF (10 mL) desgaseada con nitrógeno, a temperatura ambiente, se añaden $Zn(CN)_2$ (0,75 g, 6,41 mmoles) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,31 g). La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 45 minutos y se hidroliza con agua. La fase orgánica se extrae con acetato de etilo, se lava 4 veces con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora en vacío. El residuo se purifica por cromatografía flash en sílice (eluyente: gradiente CH_2Cl_2-AcOEt : 100/0 a 95-5. El intermedio **222** esperado (1,6 g) se obtiene en forma de un sólido.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,51 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 4,58 (cuad, 2H), 1,46 (t, 3H)

IR (cm^{-1}): 1.651, 2.239

Intermedio 223:

{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3-fluorobencil}carbamato de *terc*-butilo

A una disolución del intermedio **222** (250 mg, 0,78 mmoles) en etanol (5 mL) se añaden dicarbonato de di-terc-butilo (220 mg, 1,04 mmoles) y Níquel de Raney (200 mg). La

mezcla se hidrogena a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 18 horas y se calienta a 70°C durante 2 horas 30. Después de enfriar, se filtra el catalizador. El filtrado se evapora a sequedad y se purifica por cromatografía flash en sílice (eluyente: gradiente CH_2Cl_2-AcOEt : 99-1 a 90-10). Se obtiene el intermedio **223** (190 mg).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,45 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,72 a 7,62 (m, 3H), 7,53 (t, 1H), 7,25 (dl, 1H), 7,16 (dl, 1H), 4,56 (cuad., 2H), 4,23 (d, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,40 (s ancho, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.360, 1.740, 1.683-1.662, 1.525, 1.278-1.159, 810-783-752

Los intermedios cetonas protegidos en forma de trifluoro-acetamidas se han desprotegido en medio básico según el ejemplo del intermedio **56**.

Intermedio 21:

{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2-metoxifenil}(isoquinolein-5-il)metanona

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,50 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,10 (cuad, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,35 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.344, 3.277, 1.646, 1.609

Intermedio 265:

{5-[(1*R*)-1-aminoetil]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-8-il}(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

Obtenido a partir del intermedio **264**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,40 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,55 (q, 2H), 4,20 (q, 1H), 3,75 (m, 2H), 2,85-2,70 (2m, 2H), 2,30-1,90 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,25 (d, 3H), 1,45 (t, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.383, 3.269, 1.643

Intermedio 360:

{5-[(1*S*)-1-aminoetil]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-8-il}(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8,40 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 4,56 (cuad, 2H), 4,19 (cuad, 1H), 3,75 (t, 2H), 2,85 (dt, 1H), 2,69 (dt, 1H), 1,83 (m, 4H), 1,47 (t, 3H), 1,24 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.387, 3.290, 1.643, 1.612

Intermedio 456:

(4-amino-3,4-dihidro-2*H*-cromen-8-il)(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8,40 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,00 (t, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 2,04 (s ancho, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,45 (t, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.361, 3.285, 1.651, 1.585, 1.272, 1.235, 807, 756

Intermedio 515:

{5-[(1*R*)-1-aminoetil]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-8-il}(1-etoxi-4-metilisoquinolein-5-il)metanona

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) : δ 8,31 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,51 (cuad, 2H), 4,17 (cuad, 1H), 3,66 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,22 (d, 3H), 1,95 (s ancho, 2H)

IR (cm^{-1}): 3.379, 3.310, 1.653

Intermedio 545:

{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2-metoxifenil}(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8,39 (dt, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 4,05 (cuad, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,90 (s ancho, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,29 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.365, 3.300, 1.657, 1.245, 1.033, 810, 788

Intermedio 751:

[4-(aminometil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-8-il](1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,40 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 4,53 (cuad, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,90-2,65 (2dd, 2H), 2,74 (m, 1H), 1,93-1,80 (2m, 2H), 1,50 (s ancho, 2H), 1,48 (t, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.381, 1.654

Los intermedios **223**, **265**, **360**, **399**, **456**, **515**, **545** y **751** se han tratado en medio ácido para dar lugar a los productos finales, según los procedimientos descritos para los productos **P17**.

Producto	Resultante de	Nomenclatura Descripción analítica
P3	20	**Dihidrocloruro de {4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2-metoxifenil}(isoquinolein-5-il)metanona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 9,90 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,56 (dl, 2H), 8,05 (dd, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,60 (d, 3H) **IR (cm-1):** 3.300-1.980, 1.656 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para C19H19N2O2 [M+H]+ 307,1447, medido 307,1472 **Pureza óptica** (Columna ADH 3µm 4,6x250 mm ; eluyente: CH_3CN/isopropanol/trietilamina) : 85/15/0,1; Detección: 325nm : > 99%. (ausencia de **P119**) α_D (589nM) = 1,15 (c = 0,011 g/mL, MeOH) a 20°C
P13	96	**Dihidrocloruro de {5-[(1*R*)-1-aminoetil]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-8-il}(isoquinolein-5-il)metanona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 9,80 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,60 (m, 5H), 8,05 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,80 (t, 2H), 2,80 (dd, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,50 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.000-2.500, 1.650 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{21}H_{21}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 333,1603, medido 333,1593

P14	**106**	**Dihidrocloruro de [4-(1-aminoetil)-2-fluoro-6-metoxifenil](isoquinolein-5-il)metanona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 9,76 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,76 (s ancho, 3H), 8,65 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,51 (quint, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,59 (d, 1H) **IR (cm^{-1}):** 3.000-2.500, 1.673 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{19}H_{18}FN_2O_2$ $[M+H]^+$ 352,1352, medido 325,1352
P45	**265**	**Hidrocloruro de 5-({5-[(1*R*)-1-aminoetil]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-8-il}carbonil)isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,60 (s, 1H), 8,80-8,30 (m, 3H), 8,40 (d ancho, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (2m, 2H), 7,10 (d, 1H), 4,50 (cuad, 1H), 3,85 (m, 2H), 2,85-2,75 (2m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,50 (d, 2H) **IR (cm^{-1}):** 3.500-1.950, 1.632 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{21}H_{21}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 349,1552, medido 349,1543. **αD 589nM** = -19,28 (c = 0,00688 g/mL, MeOH) a 21°C
P62	**359**	**Hidrocloruro de 5-({5-[(1*S*)-1-aminoetil]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-8-il}carbonil)isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,50 (d, 1H), 8,48 (m, 3H), 8,41 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 4,54 (cuad, 1H), 3,86 (t, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,50 (d, 3H) **IR (cm^{-1})**: 3.600-2.300, 1.632 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para C21H21N2O3

		[M+H]+ 349,1552, medido 349,1564 **Pureza óptica** (SFC: Columna AD 3µm 4,6x250 mm ; Composición: CO_2 / (etanol/n butilamina:100/0,5): 65/35; Detección: 254nm : > 99%. (ausencia de **P45**)
P71	**399**	**Hidrocloruro de 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2-clorobenzoil]-4-metilisoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,50 (d, 1H), 8,82 (m, 3H), 8,46 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,67 (s, 6H). **IR (cm^{-1})**: 3.300-2.300, 1.684, 1.662 **HRMS (ESI)** : m/z teórico para $C_{20}H_{20}ClN_2O_2$ [M+H]+ 355,1213, medido 355,1212; m/z teórico para $C_{20}H_{20}ClN_2O_2$ [M+H-NH3]+ 338,0948, medido 338,0934
P86	**455**	**Hidrocloruro de 5-[(4-amino-3,4-dihidro-2*H*-cromen-8-il)carbonil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,50 (s ancho, 1H), 8,61 (s ancho, 3H), 8,42 (d, 1H), 7,75 (2d, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,12 (d + t, 2H), 4,55 (t, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,05 (m, 1H) **IR (cm^{-1}):** 3.100-2.700, 1.686, 1.667, 1.237, 793, 761 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{19}H_{17}N_2O_3$ [M+H]+ 321,1239, medido 321,1212.
P96	**514**	**Hidrocloruro de 5-({5-[(1*R*)-1-aminoetil]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-8-il}carbonil)-4-metilisoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (300MHz, DMSO-d_6): δ 11,35 (d, 1H), 8,50 (m, 3H), 8,36 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 2,82+2,71 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,82 (m, 2H),

		1,49 (d, 3H). **IR (cm^{-1}):** 3.500-2.300, 3.350, 1.635 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{22}H_{23}N_2O_3$ [M+H]+ 363,1709, medido 363,1706.
P103	**544**	**Hidrocloruro de 5-{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2-metoxibenzoil}isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,50 (s ancho, 1H), 8,46 (s ancho, 3H), 8,41 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,41 (s ancho, 1H), 7,21 (dl, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,47 (cuad, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,56 (d, 3H) **IR (cm-1):** 3.300-2.400, 1.665, 1.643, 1.617, 794 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{19}H_{19}N_2O_3$ [M+H]+ 323,1396, medido 323,1386.
P119	**641**	**Dihidrocloruro de {4-[(1*S*)-1-aminoetil]-2-metoxifenil}(isoquinolein-5-il)metanona** **RMN ^1H** (300MHz, DMSO-d_6): δ 9,92 (s, 1H), 8,88 (s ancho, 3H), 8,76 (dd, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,10 (dd, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,60 (d fin, 1H), 7,30 (dd, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,60 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.000-2.000, 1.656 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para C19H19N2O2 [M+H]+ 307,1447, medido 307,1447. **Pureza óptica** (Columna ADH 3µm 4,6x250 mm ; eluyente: CH_3CN/isopropanol/trietilamina) : 85/15/0,1; Detección: 325nm : > 99%. (ausencia de **P3**)
P136	**736**	**Hidrocloruro de 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2-clorobenzoil]-3-metilisoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,66 (s, 1H), 8,80 (m, 3H), 8,43 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,17 (s ancho, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,68 (s, 6H)

		IR (cm^{-1}): 3.200-2.300, 1.639. **HRMS (ESI)** : m/z teórico para C20H20ClN2O2 [M+H]+ 355,1213, medido 355,1212
P139	**750**	**Hidrocloruro de 5-{[4-(aminometil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-8-il]carbonil}isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,50 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,00 (m, 2H) **IR (cm^{-1}):** 3.400, 3.100, 2.900-2.800, 1.647-1.626 **HRMS (ESI)** : m/z teórico para C20H19N2O3 [M+H]+ 335,1396, medido 335,1400

Protocolo XXIII: Método alternativo de preparación de los compuestos de fórmula (I) para los que X representa -C(=O)

Los compuestos de fórmula (I) para los que X representa -C(=O) pueden prepararse por reacción de sustitución electrófila aromática.

A título de ejemplo se describe a continuación la síntesis del intermedio **54**:

Intermedio 54:

2,2,2-trifluoro-*N*-{1-[3-hidroxi-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-5-metilfenil] etil}acetamida

A una mezcla de **53** (8,7 g, 33 mmoles) y de **655** (7,6 g, 33 mmoles) en cloruro de metileno (700 mL) a 30°C, se añade $AlCl_3$ (8,8 g). La mezcla se calienta 1 hora a 50°C, después de volver a temperatura ambiente, se añade de nuevo $AlCl_3$ (8,8 g). La mezcla se calienta a 50°C durante 24 horas, se añade de nuevo $AlCl_3$ (8,8 g). Después de 24 horas de calentamiento a 50°C y dos días a ambiente, la mezcla se hidroliza con precaución sobre una mezcla de hielo y agua. El producto se extrae con cloruro de metileno, la fase orgánica se seca y se concentra en vacío. El producto se purifica por cromatografía en sílice (eluyente CH_2Cl_2AcOEt 90/1) se obtiene así el intermedio **54** (3,8 g).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 9,50, 8,72, 8,70, 8,40, 7,90, 7,75, 6,80, 6,70, 4,97, 2,15, 1,50.

IR (cm^{-1}): 3.331, 3.000-2.500, 1.692-1.663, 1.165

Los compuestos **652**, **656, 665** y **673** se han obtenido según el mismo protocolo.

Intermedio 652:

2,2,2-trifluoro-*N*-{1-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-3,5-dimetilfenil] etil}acetamida

Obtenido por reacción de **655** con **651**

RMN ^{1}H (300/500 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 9,90 (s ancho, 1H, NH), 9,48 (s, 1H), 8,85 (d ancho, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,15 (s, 2H), 5,03 (cuad, 1H), 2,10 (s, 6H), 1,51 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.208, 1.712, 1.653, 1.571, 1.145, 1.185, 1.208

Intermedio 656:

2,2,2-trifluoro-*N*-{(1*R*)-1-[3-hidroxi-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil] etil}acetamida

Obtenido por reacción de **655** con **17**

RMN ^{1}H (300/500 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 9,40 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,78 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,00 (quint, 1H), 1,78 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.295, 1.707, 1.629, 1.147 ancho

Intermedio 665:

2,2,2-trifluoro-*N*-{(1*R*)-1-[7-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]etil}acetamida

Obtenido por reacción de **655** y **664**

RMN ^{1}H (300MHz, DMSO-d_6) **:** δ 10,00 (NH), 9,40, 8,55, 8,30, 8,00, 7,88, 7,75, 7,45, 6,98, 5,00, 4,45, 3,20, 1,48

IR (cm^{-1}): 3.300, 1.709, 1.650, 1.230-1.150

Intermedio 673:

2,2,2-trifluoro-*N*-{1-[3-hidroxi-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-5-metoxifenil] etil}acetamida

Obtenido por reacción de **655** y **672**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 10,1-9,85 (m, 2H), 8,75 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,35 (t, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 6,65-6,55 (2s, 2H), 4,98 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.287, 3.120-1.980,1.706-1.625

Intermedio 55:

2,2,2-trifluoro-*N*-{1-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-3-metoxi-5-metilfenil] etil}acetamida

Obtenido por reacción de yoduro de metilo sobre el intermedio **54** según el protocolo descrito para el intermedio **93** (**Protocolo XVII**)

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 9,90 (s ancho, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,40 (d ancho, 1H), 7,85 (d ancho, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,00 (s ancho, 1H), 6,95 (s ancho, 1H), 5,05 (cuad, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.215, 1.724-1.658, 1.178

Intermedio 659:

***N*-{(1*R*)-1-[3-etil-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]etil}-2,2,2-trifluoroacetamida**

Obtenido a partir de **656** según la secuencia descrita para la obtención de **562**

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 9,80 (s ancho, 1H, NH), 9,50 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,25 (m, 2H), 5,05 (cuad., 1H), 2,70 (cuad, 2H), 1,52 (d, 3H), 1,12 (t, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.296, 1.705, 1.657

Intermedio 674:

2,2,2-trifluoro-*N*-{1-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-3,5-dimetoxifenil] etil}acetamida

Obtenido por reacción de yoduro de metilo sobre el intermedio **673** según el protocolo descrito para el intermedio **93** (**Protocolo XVII**)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 9,90 (s ancho, 1H, NH), 9,45 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 6,85 (s, 2H), 5,10 (cuad., 1H), 3,65 (s, 6H), 1,52 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.233, 1.726-1.664, 1.118, 852, 763, 614

Los intermedios cetonas protegidos en forma de trifluoro-acetamidas se han desprotegido en medio básico para dar lugar a los productos finales, según el ejemplo del intermedio **56**.

Intermedio 56:

[4-(1-aminoetil)-2-metoxifenil](isoquinolein-5-il)metanona

A una disolución de **55** (2,67 g, 6,41 mmoles) en metanol se añade una disolución de NaOH 1N (46 mL), el medio de reacción se agita a temperatura ambiente hasta la conversión completa. El disolvente se evapora en vacío, el residuo se recoge con agua (150 mL) y se extrae con cloruro de metileno, la fase orgánica se seca y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente CH_2Cl_2/EtOH/NH_4OH 28% (95/05/0,5)). El intermedio **56** (0,8 g) se obtiene en forma de un aceite.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6)**:** δ 9,40 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,40 (dl, 1H), 7,85 (d ancho, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,00 (s ancho, 1H), 6,95 (s ancho, 1H), 4,00 (cuad, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.500-3.250, 1.654, 1.610, 1.571, 834-672

Los intermedios obtenidos se transforman en hidrocloruros por tratamiento con una disolución 2N de HCl en éter etílico.

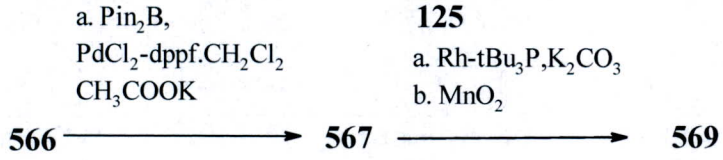
Producto	Resultante de	Nomenclatura Descripción analítica
P7	**56**	**Dihidrocloruro de [4-(1-aminoetil)-2-metoxi-6-metilfenil](isoquinolein-5-il)metanona** **RMN ^{1}H** (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,80 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,60 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 2.710-2.076, 1.667 **HRMS (ESI) :** m/z calculado para $C_{20}H_{20}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 321,1603, encontrado 321,1612
P121	**652**	**Dihidrocloruro de [4-(1-aminoetil)-2,6-dimetilfenil](isoquinolein-5-il)metanona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,80 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,60 (s ancho, 3H), 7,96 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,38 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 2,10 (s, 6H), 1,58 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.000-2.000, 1.659, 910-832 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{20}H_{21}N_2O$ M^+·304.1576, medido 304,2
P122	**659**	**Dihidrocloruro de {4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2-etilfenil}(isoquinolein-5-il)metanona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,80 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,65 (s ancho, 3H), 8,65 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 2,72 (cuad, 2H), 1,58 (d, 3H), 1,18 (t, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.000-2.000, 1.662, 918-821 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{20}H_{21}N_2O$ M^+·304,1576, medido 304,2

P123	**665**	**Dihidrocloruro de {4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il}(isoquinolein-5-il)metanona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,90 (s, 1H), 8,70 (2d, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,20 (d ancho, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,40 (t y m, 3H), 3,30 (2m, 2H), 1,50 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.250-2.000, 1.651, 1.604, 833, 658 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{20}H_{19}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 319,1447, medido 319,1442
P124	**674**	**Dihidrocloruro de [4-(1-aminoetil)-2,6-dimetoxifenil](isoquinolein-5-il)metanona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,80 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,65 (d ancho, 1H), 8,10 (d ancho, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,10 (s, 2H), 4,45 (quint, 1H), 3,70 (s, 6H), 1,60 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.340, 1.970, 1.673, 1.607, 1.582, 831, 759 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{20}H_{21}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 337,1552, medido 337,1566

Protocolo XXIV: Método alternativo de preparación de los compuestos de fórmula (I) para los que X representa -C(=O)

Los compuestos de fórmula (I) para los que X representa -C(=O) pueden prepararse por reacción de intermedios borónicos con intermedios carbonilados, el alcohol intermedio obtenido se oxida en cetona, el grupo protector de la función amina se retira.

A título de ejemplo se describe a continuación la síntesis del intermedio **569**:



Intermedio 567:

{1-[2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo

A una mezcla del intermedio **566** (2 g, 6,2 mmoles), de acetato de potasio (1,2 g) y de Bis(pinacolato)diborano (1,75 g, 6,9 mmoles) en 1,4-dioxano desgaseada con nitrógeno (20 mL) se añade $PdCl_2$-dppf.CH_2Cl_2 (0,15 g, 3%). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 horas. Después de volver a temperatura ambiente, el medio se hidroliza y se añade tolueno. Después de filtrar, el filtrado se lava con agua y una disolución acuosa saturada de NaCl; la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, y se concentra. El residuo se cromatografía sn gel de sílice utilizando una mezcla eluyente iPr_2O/Ciclohexano (10/90 a 100/0). El intermedio **567** (1,9 g) se obtiene en forma de un aceite.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 7,50 (2m, 3H), 7,16 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 1,35 (s ancho, 9H), 1,3 (s, 12H), 1,28 (d, 3H)

RMN ^{19}F: -108,6

IR (cm^{-1}): 3.341, 1.700, 1.361

GC-EI (70 eV): M+. = 365,2

Intermedio 569:

(1-{3-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2-fluorofenil}etil)carbamato de *terc*-butilo

Etapa 1:

A una mezcla del intermedio **567** (1,8 g, 4,9 mmoles), del intermedio **125** (0.986 g, 4,9 mmoles) y de K_2CO_3 (1,36 g, 9,8 mmoles) en dioxano (18 mL) desgaseada con argón, se añaden dímero de cloruro de bis(etilen)rodio(I) (38 mg) y tri-terc-butil-fosfina en disolución 1M en tolueno (0,196 mL). La mezcla de reacción se calienta 6 horas a 60°C y se agita 3 días a temperatura ambiente. Después de hidrólisis y extracción con Et_2O, la fase orgánica se lava sucesivamente con agua hasta pH=7, con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora en vacío. El residuo se purifica por cromatografía flash en sílice (eluyente: CH_2Cl_2-THF : 95-5) para proporcionar el intermedio esperado (1,1 g) en la forma de un sólido beige

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,15 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,30-7,15 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,50 (cuad, 2H), 1,40 (t, 3H), 1,35 (s ancho, 9H), 1,25 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.315, 1.683

Etapa 2:

El intermedio obtenido anteriormente se oxida en presencia de MnO_2 (según el protocolo descrito anteriormente) para proporcionar el intermedio **569**.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6)**:** δ 8,47 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75-7,6 (3m, 3H), 7,6-7,5 (2m, 2H), 7,37 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,57 (cuad, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,36 (s ancho, 9H), 1,26 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.348, 1.680-1.661

Intermedio **587**:

(1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)(hidroxi)metil]-2-metoxi-3-metilfenil} etil)carbamato de *terc*-butilo

Obtenido a partir de **586** y **125** según el mismo protocolo.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6)**:** δ 8,15 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,36-7,29 (2d anchos, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,14-7,11 (2d, 1H), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,93 (m,

1H), 4,51 (cuad, 2H), 3,73-3,69 (2s, 3H), 2,2 (s ancho, 3H), 1,43 (t, 3H), 1,34 (s ancho, 9H), 1,22-1,2 (2d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.343, 1.689

El intermedio **587** se oxida en presencia de MnO_2 (según el protocolo descrito anteriormente) para proporcionar el intermedio **588**.

Intermedio 588:

(1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2-metoxi-3-metilfenil}etil) carbamato de *terc*-butilo

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,44 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,50 (d ancho, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,58 (cuad, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,27 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.352, 1.708, 1.660

Los intermedios cetonas obtenidos por el protocolo **XXIV** se han desprotegido en medio ácido para dar lugar al producto final, según los procedimientos descritos para los productos **P17** y **P110** cuando están protegidos en forma de terc-butil-carbamatos.

Producto	**Resultante de**	**Nomenclatura** **Descripción analítica**
P108	**569**	**Hidrocloruro de 5-[3-(1-aminoetil)-2-fluorobenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,57 (d, 1H), 8,80-8,40 (m, 3H), 8,47 (d, 1H), 7,96 (td, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,66 (td, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,62 (m, 1H), 1,54 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.300-2.000, 1.663, 1.615 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{18}H_{16}FN_2O_2$ $[M+H]^+$ 311,1190, medido 311,1184. **Pureza óptica** (SFC: columna ID 3μM 4,6x250 mm; eluyente: CO_2 / (isopropanol/Dietilamina:100/0,5) :

		70/30; detección: 253nm) : > 99%. (ausencia de **P100**)
P109	**588**	**Hidrocloruro de 5-[4-(1-aminoetil)-3-metoxi-2-metilbenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,58 (d, 1H), 8,51 (m, 3H), 8,46 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,66 (cuad, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,53 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.400-2.300, 1.681, 1.650 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{20}H_{21}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 337,1547, medido 337,1541. m/z teórico para $C_{20}H_{18}NO_3$ $[M+H-NH_3]^+$ 320,1281, medido 320,1277. m/z medido para $C_{20}H_{19}N_2O_3$ $[M-H]^-$ 335,30.

Protocolo XXV: Preparación de los compuestos de fórmula (I) para los que X representa -CH(OH)-

Los compuestos de fórmula (I) para los que X representa -CH(OH)- pueden sintetizarse según el **protocolo XX**, sin la etapa de oxidación final.

El intermedio **147** se ha preparado a partir del intermedio **3** y el intermedio **145** según el procedimiento descrito para la obtención del producto **P17**.

Intermedio 147:

[(1*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[hidroxi(isoquinolein-5-il)metil]fenil}etil]carbamato de *terc*-butilo

RMN ^{1}H (300MHz, DMSO-d_6): 9,30 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,05 (d ancho, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,65 (d ancho, 1H), 7,40 (d ancho, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,60 (quint, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,20 (d, 3H)

El intermedio **147** (1,44 g) se ha cromatografiado por cromatografía de alta presión en soporte quiral (Columna ChiralCell OJ, eluyente: n-propilalcohol/heptano/dietilamina

10/90/0,1, detección 270nm) para proporcionar las dos antípodas ópticas **148** (0,6 g) y **149** (0,53 g).

Intermedio 148:

Pureza óptica (Columna OJ-H, eluyente:n-propilalcohol/heptano/dietilamina 10/90/0,1, detección 270nm) :>99%.

Intermedio 149:

Pureza óptica (Columna OJ-H, eluyente: n-propilalcohol/heptano/dietilamina 10/90/0,1, detección 270nm) : 98%.

A una disolución del intermedio **149** (0,5 g) en cloruro de metileno (30 mL) se añade en 10 minutos TFA (1,7 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20h antes de concentrarla en vacío. El residuo recogido en agua se trata con sosa al 20% y se extrae con cloruro de metileno, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$. La evaporación bajo presión reducida da lugar a la obtención del intermedio **150** (0,25 g).

Intermedio 150:

{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolein-5-il)metanol, enantiómero 1

Pureza óptica (electroforesis capilar: CE estándar, NaH_2PO_4 0,05M, pH2,5 - H_3PO_4cc/Ciclodextrina HS α, detección 233nm) : 99%.

El intermedio **148** tratado según el protocolo descrito para el intermedio **150** ha dado lugar al intermedio **692**:

Intermedio 692:

{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolein-5-il)metanol, enantiómero 2

Pureza óptica (electroforesis capilar: CE estándar, NaH_2PO_4 0,05M, pH2,5 - H_3PO_4cc/Ciclodextrina HS α, detección 233nm) : > 99%.

El intermedio **151** se ha preparado a partir del intermedio **3** y del intermedio **146** según el procedimiento descrito para la obtención del producto **P17**.

Intermedio 151:

[(1*S*)-1-{3,5-difluoro-4-[hidroxi(isoquinolein-5-il)metil]fenil}etil]carbamato de *terc*-butilo

RMN ^{1}H (300MHz, DMSO-d_6): 9,30 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,05 (d ancho, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,65 (d ancho, 1H), 7,40 (d ancho, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,60 (quint, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,20 (d, 3H)

El intermedio **151** (1,2 g) se ha cromatografiado por cromatografía de alta presión en soporte quiral (Columna ChiralCell OJ, eluyente: n-propilalcohol/heptano/dietilamina 10/100/0,1, detección 270nm) para proporcionar las dos antípodas ópticas **152** (0,42 g) y **153** (0,59 g).

Intermedio 152:

Pureza óptica (Columna OJ-H, eluyente: etanol/heptano/dietilamina 70/30/0,1 a 5/95/0,1, detección 275nm) : > 98%

Intermedio 153:

Pureza óptica (Columna OJ-H, eluyente: etanol/heptano/dietilamina 70/30/0,1 a 5/95/0,1, detección 275nm) : > 99%.

El intermedio **153** tratado según el protocolo descrito para el intermedio **150** ha dado lugar al intermedio **154** (0,25 g).

Intermedio 154:

{4-[(1*S*)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolein-5-il)metanol, enantiómero 1

Pureza óptica (electroforesis capilar: CE estándar, NaH_2PO_4 0,05M, pH2,5 - H_3PO_4cc/Ciclodextrina HS α, detección 233nm) : > 99%.

Los intermedios **150, 154** y **692** se transforman en hidrocloruros por tratamiento con una disolución 2N de HCl en éter etílico.

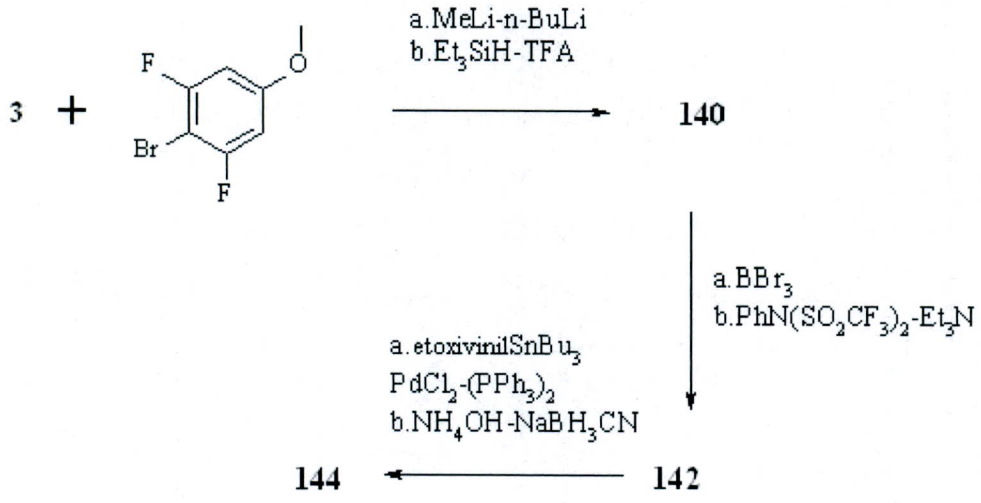
Producto	**Resultante de**	**Nomenclatura** **Descripción analítica**
P20	**150**	**Dihidrocloruro de {4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolein-5-il)metanol, enantiómero 1** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 9,82 (s, 1H), 8,73 (m, 3H), 8,66 (d, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,48 (d, 3H). **IR (cm^{-1}):** 3.231 **HRMS (ESI):** m/z teórico para $C_{18}H_{17}F_2N_2O$ $[M+H]^+$ 315,1309, medido 315,1294. **Pureza óptica** (electroforesis capilar: CE estándar, NaH_2PO_4 0,05M, pH2,5 -H_3PO_4cc/Ciclodextrina HS α, detección 233nm) : 99%.
P21	**154**	**Dihidrocloruro de {4-[(1*S*)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolein-5-il)metanol, enantiómero 1** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 9,78 (s, 1H), 8,68 (s ancho, 3H), 8,65 (d, 1H), 8,44-8,41 (2d, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,47 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.300-1.900 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{18}H_{17}F_2N_2O$ $[M+H]^+$ 315,1309, medido 315,1297. **Pureza óptica** (electroforesis capilar: CE estándar, NaH_2PO_4 0,05M, pH2,5 -H_3PO_4cc/Ciclodextrina HS α, detección 233nm) : 99%.

P127	**692**	**Dihidrocloruro de {4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolein-5-il)metanol, enantiómero 2** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 9,82 (s, 1H), 8,73 (m, 3H), 8,66 (d, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,48 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.231, 3.200-2.300 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{18}H_{17}F_2N_2O$ $[M+H]^+$ 315,1309, medido 315,1309. **Pureza óptica** (electroforesis capilar: CE estándar, NaH_2PO_4 0,05M, pH2,5 -H_3PO_4cc/Ciclodextrina HS α, detección 233nm) : 99%.

Protocolo XXVI: Preparación de los compuestos de fórmula (I) para los que X representa -CH_2-

Los compuestos de fórmula (I) para los que X representa -CH_2- pueden sintetizarse según los procedimientos descritos a continuación:

A título de ejemplo la síntesis del intermedio **144** (1-[3,5-difluoro-4-(isoquinolin-5-ilmetil) fenil]etanamina):



Intermedio 140:

(5-(2,6-difluoro-4-metoxibencil)isoquinoleína)

Etapa 1:

A una disolución de 4-bromo-3,5-difluoroanisol comercial (25 g, 112 mmoles) en THF anhidro (44 mL) enfriada a -70°C, se añade una disolución 2,5 N de *n*-BuLi en ciclohexano (44 mL, 110 mmoles) en 35 minutos. La mezcla resultante se agita a -70°C durante 35 minutos y se añade una disolución de (17 g, 108 mmoles) del intermedio **3** en THF (300 mL) manteniendo la temperatura inferior a -70°C. La mezcla de reacción se agita una hora a -70°C y se hidroliza con agua. La fase orgánica se extrae con Et_2O, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora en vacío. El residuo se purifica en Lichroprep RP18 40-60 (CH_3CN/H_2O/TFA 95/5/0,1). El intermedio esperado (15,7 g) se obtiene en la forma de un sólido blanco.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 9,60 (s, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,85-7,95 (2m, 2H), 6,65-6,75 (d, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 6,0-8,0 (m, 1H)

IR (cm^{-1}): 3.248, 1.050-1.200, 1.705, 1.666

Etapa 2:

El intermedio obtenido anteriormente (850 mg, 2,82 mmoles) solubilizado en ácido trifluoroacético (35 mL) se trata con trietilsilano (4,5 mL, 28,2 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calienta 1 hora a 70°C. El medio de reacción se vierte sobre una mezcla agua y hielo, y se añade una disolución acuosa al 40% de sosa. La fase orgánica extraída con acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora en vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía flash en sílice (eluyente: CH_2Cl_2/AcOEt, gradiente 100-0 a 70-30). El intermedio **140** (400 mg) se obtiene en la forma de un sólido blanco.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 9,30 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,80 (s, 3H)

IR (cm^{-1}): 1.138

Intermedio 142:

Trifluorometanosulfonato de 3,5-difluoro-4-(isoquinolein-5-ilmetil)fenilo

Etapa 1:

A una disolución del intermedio **140** (8 g, 20 mmoles) en cloruro de metileno (160 mL) enfriada a -70°C. se añade una disolución 1N de BBr_3/CH_2Cl_2 (48 mL, 48 mmoles). La mezcla de reacción se agita 2 días a temperatura ambiente. El medio de reacción enfriado a -70°C y tratado con 50 mL de metanol en 20 minutos se vuelve a llevar a temperatura ambiente y se concentra en vacío. El residuo calentado a reflujo en 160 mL de metanol durante 1h30 se concentra en vacío. El intermedio esperado (6,9 g) se obtiene en forma de su hidrobromuro.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 10,35 (s ancho, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 6,54 (d, 2H), 4,41 (s, 2H)

IR (cm^{-1}): 1.647-1.633, 2.500-3.100

Etapa 2:

A una disolución del intermedio obtenido anteriormente (500 mg, 1,8 mmoles) y de trietilamina (1,8 g, 18 mmoles) en 35 mL de cloruro de metileno enfriada a -78°C se añade *N*-fenil-bistrifluorometanosulfonimida (1 g, 2,8 mmoles) en un minuto. La mezcla de reacción se agita 1 hora a -78°C y se añade 1 mL de Et_3N suplementario. Después de agitar durante 1 hora a -78°C el medio de reacción se hidroliza a -78°C por adición de agua. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora en vacío. El residuo se purifica por cromatografía flash en sílice (eluyente CH_2Cl_2/AcOEt : 100-0 a 80-20). Se obtienen 230 mg del intermedio **142** en la forma de un aceite.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 9,40 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 4,50 (s, 2H)

IR (cm^{-1}): 1.427-1.138, 1.210

Intermedio 144:

1-[3,5-difluoro-4-(isoquinolein-5-ilmetil)fenil]etanamina

Etapa 1:

A una disolución desgaseada con nitrógeno del intermedio **142** (500 mg, 1,23 mmoles) en DMF (5 mL). Se añaden 60 mg (0,22 mmoles) de trifenilfosfina, 15 mg (0,066 mmoles) de $Pd(OAc)_2$, 160 mg (3,77 mmoles) de LiCl y 530 mg (1,46 mmoles) de (1-etoxi-vinil)-tributilestaño. La mezcla se calienta a 70°C durante 5 horas y se agita la noche a temperatura ambiente. El medio tratado con una disolución acuosa de HCl 1N se agita a temperatura ambiente y se basifica con una disolución de NH_4OH al 28%. La fase orgánica extraída con AcOEt se lava con una disolución acuosa de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía flash en sílice (eluyente: gradiente CH_2Cl_2-AcOEt : 100-0 a 90-10). Se obtiene el intermedio esperado (150 mg).

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 9,35 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,60 (s, 3H)

IR (cm^{-1}): 1.685, 1.620, 1.579, 1.315, 860-831-761

Etapa 2:

A una disolución del intermedio obtenido anteriormente (650 mg, 2,18 mmoles) en 13 mL de metanol se añade acetato de amonio (2,4 g, 31 mmoles) y después tamiz molecular 4 Å en polvo. Después de 20 minutos, se añade cianoborohidruro de sodio (120 mg, 1,9 mmoles). El medio de reacción se agita una noche a temperatura ambiente. La disolución se filtra para eliminar el tamiz molecular y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se trata con HCl 20% al que se añade acetato de etilo. La fase acuosa se decanta, se basifica por adición de NaOH al 20% y se extrae 2 veces con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora en vacío. El residuo se purifica por cromatografía flash en sílice (eluyente: gradiente CH_2Cl_2-EtOH : 97-3 a 90-10). El intermedio **144** (260 mg) se obtiene en forma de un aceite.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 9,40 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,95 (cuad., 1H), 1,25 (d, 3H), 1,95 (m, 2H)

IR (cm^{-1}): 1.309, 3.200-3.400

Intermedio 530:

***N*-[(1*R*)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)metil]-3-metoxifenil}etil]-2,2,2-trifluoroacetamida**

Obtenido por deshidroxilación (según las condiciones descritas para el intermedio **140**) del alcohol **677**, preparado por acoplamiento de **676** y **3**

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 9,2 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,8 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 4,5 (cuad., 2H), 4,25 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,45 (m, 6H)

RMN 19F : -73

Intermedio 678:

2,2,2-trifluoro-*N*-{1-[3-fluoro-4-(isoquinolein-5-ilmetil)fenil]etil}acetamida

Obtenido por deshidroxilación (según las condiciones descritas para el intermedio **140**) del alcohol **543**, preparado por acoplamiento de **18** y **124**

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,80 (d, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,00 (d ancho, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,55 (dd, 1H),7,20 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,05 (dd, 1H), 5,0 (quint., 1H), 4,40 (s, 2H), 1,40 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.430, 3.050, 1.703, 1.555

Los intermedios cetonas protegidos en forma de trifluoro-acetamidas se han desprotegido en medio básico para dar lugar a los productos finales, según el ejemplo del intermedio **56**. Los intermedios obtenidos se transforman en hidrocloruros por tratamiento con una disolución 2N de HCl en éter etílico.

Producto	**Resultante de**	**Nomenclatura** **Descripción analítica**
P19	**144**	**Dihidrocloruro de 1-[3,5-difluoro-4-(isoquinolein-5-ilmetil)fenil]etanamina** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,90 (s, 1H), 8,80 (m, 3H), 8,80 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 1,55 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.000-2.500 **HRMS (ESI)** : m/z teórico para $C_{18}H_{17}F_2N_2$ $[M+H]^+$ 299,1360, medido 299,1368
P101	**530**	**Hidrocloruro de 5-{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2-metoxibencil}isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,29 (m, 1H), 8,38 (s ancho, 3H), 8,11 (d ancho, 1H), 7,44 (d ancho, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,28 (s ancho, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,94 (d ancho, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,34 (cuad, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,50 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.300-2.400, 3.173, 1.641, 1.263, 1.036, 782 **HRMS (ESI)** : m/z teórico para $C_{19}H_{21}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 309,1603, medido 309,1614.

P125	**678**	**Dihidrocloruro de 1-[3-fluoro-4-(isoquinolein-5-ilmetil)fenil]etanamina** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,62 (s ancho, 3H), 8,48 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 1,50 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 2.552-2.505, 2.083-1.984-1.855, 1.645-1.609, 877-839-815 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{18}H_{18}FN_2$ $[M+H]^+$ 281,1454, medido 281,1466

Protocolo XXVII

Cuando Ry_3 representa:

- un grupo –C(=O)-CHRy_4-NHRy_5 con Ry_4 representando un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) y Ry_5 representando un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o
- un grupo -alquilo(C_1-C_6) que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, o
- un grupo -Oalquilo(C_1-C_3), o
- un grupo ciclohexilo, o
- un grupo metilsulfonilo,

se han utilizado los protocolos siguientes.

Los productos finales se han preparado a partir de intermedios o de productos finales descritos anteriormente:

Intermedio 418:

(1-amino-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

A una disolución del intermedio **417** (2,6 g, 5,5 mmoles) en cloruro de metileno (20 mL) se añade ácido trifluoroacético (2 veces, 2,07 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18h, se diluye con CH_2Cl_2 y se trata con sosa 1N. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra en vacío. El intermedio **418** (2 g) así obtenido se aplica en la etapa siguiente sin purificación suplementaria.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,50 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,60 (cuad, 2H), 4,30 (t y s, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,45 (t, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.390, 1.667, 1.633, 1.567, 814-757

Intermedio 421:

[4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorofenil](1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

Obtenido a partir de **172** según el **protocolo XXVII**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,50 (d, 1H), 8,2-8,1 (dd, 2H), 8,00 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 6H)

IR (cm^{-1}): 3.371, 3.302, 1.668

Intermedio 426:

(1-amino-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

Obtenido a partir de **425** según el **protocolo XXVII**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,50 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,60 (cuad, 2H), 4,30 (t y s, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,45 (t, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.390, 1.666, 1.633, 1.567, 814-757

Intermedio 435:

{4-[(1*S*)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

Obtenido a partir de **165** según el **protocolo XXVII**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,60 (cuad, 2H), 4,05 (cuad, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.380, 3.317, 1.669, 1.633

Intermedio 468:

{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

Obtenido a partir de **170** según el **protocolo XXVII**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,60 (cuad, 2H), 4,05 (cuad, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.381, 3.314, 1.670

Intermedio 752:

[4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

Obtenido a partir de **127** según el **protocolo XXVII**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,54 (d ancho, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,13 (d ancho, 1H), 8,02 (d ancho, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,31 (m, 2H), 4,57 (cuad, 2H), 4,06 (cuad, 1H), 2,01 (s ancho, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.375-3.310, 1.671

LCMS [M+H]+= 356

Las aminas obtenidas se han transformado en intermedios amidas según los protocolos siguientes:

Intermedio 419:

[2-({5-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il}amino)-2-oxoetil]carbamato de *terc*-butilo

A una disolución de **418** (0.8 g, 2,1 mmoles) en CH_3CN (16 mL) se añaden sucesivamente 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,1eq.), *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (0,71 g), N-*terc*-butoxi-carbonil-glicina (0,38 g). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 días. El precipitado se filtra, se lava con CH_3CN, el filtrado se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice utilizando un eluyente CH_2Cl_2/AcOEt:80/20 a 60/40. El intermedio **419** (1,16 g) se obtiene en forma de un sólido amorfo.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,0 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 5,40 (cuad, 1H), 4,60 (cuad, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,50 (t, 3H), 1,40 (m, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.350, 1.720, 1.667,1.586

Intermedio 427:

[2-({5-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il}amino)-2-oxoetil]carbamato de *terc*-butilo

Obtenido según el mismo protocolo a partir de **426**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,0 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 5,40 (cuad, 1H), 4,60 (cuad, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,50 (t, 3H), 1,40 (m, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.350, 1.720, 1.667,1.586

Intermedio 765:

(2-{[(1*R*)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil]amino}-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo

A una disolución de **468** (1 g, 2,8 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 mL) se añaden sucesivamente 1-hidroxibenzotriazol (0,37 g, 2,8 mmoles), hidrocloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,59 g, 2,8 mmoles), N-*terc*-butoxi-carbonil-glicina (0,49, 2,8 mmoles) y Et_3N (0,78 mL, 5,6 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla diluida con cloruro de metileno, se lava con sosa 1N, HCl 1N y agua. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, y se concentra en vacío. El producto **765** (1,1 g) se obtiene en forma de un sólido blanco.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,2 (dd, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,0 (t, 1H), 5,02 (quint, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 3,58 (dd, 2H), 1,48 (t, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,4 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.304, 1.714, 1.675, 1.654

Intermedio 436:

(2-{[(1*S*)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil]amino}-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo

Obtenido según el mismo protocolo a partir de **435**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,2-8,1 (dd, 2H), 8,05 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 3,65-3,5 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,35 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.311, 1.717, 1.672, 1.637

Intermedio 742:

{2-[(2-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}propan-2-il)amino]-2-oxoetil}carbamato de *terc*-butilo

Obtenido según el mismo protocolo a partir de **421**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,55 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,55 (cuad, 2H), 3,55 (d, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.500-3.200, 1.667

Los intermedios **419**, **427**, **468**, **436**, **742** obtenidos se han desprotegido en medio ácido para dar lugar a los productos finales, según el procedimiento descrito para el producto **P17**.

Las amidas se han obtenido igualmente por reacción según los protocolos siguientes:

Intermedio 224:

{2-[(1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil] fenil}etil)amino]-2-oxoetil}carbamato de *terc*-butilo

A una disolución -10°C, de *N-terc*-butoxi-carbonil-glicina (0,48 g, 2,8 mmoles), de Et_3N (0,38 mL, 2,7 mmoles) en THF (5 mL) tratada con cloroformiato de etilo (0,26mL, 2,7 mmoles) se añade lentamente una disolución de **P17** (1 g, 2,7 mmoles) y de Et_3N (0,42 mL, 3 mmoles) en una mezcla DMF/THF (13 mL/7,6 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20h. La mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae con AcOEt, se seca y se concentra. El residuo se cromatografía en gel de sílice mediante un depósito sólido utilizando un eluyente CH_2Cl_2/EtOH : 97/3. Se obtiene el producto **224** (0,46 g).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,62 (m, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,97 (t, 1H), 4,99 (quint, 1H), 3,58 (d, 1H), 1,38 (s ancho, 12H)

IR (cm^{-1}): 3.305

LCMS [M+H]+= 485

Intermedio 320:

{(2*S*,3*S*)-1-[(1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil)amino]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamato de *terc*-butilo

Obtenido según el mismo protocolo a partir de **P17** utilizando N-*terc*-butoxi-carbonil-(L)-isoleucina. El intermedio **320** se ha trasformado directamente en **P55** por tratamiento según el protocolo descrito para **P17**.

Intermedio 392:

{2-[(1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil)amino]-2-oxoetil}metilcarbamato de *terc*-butilo

Obtenido según el mismo protocolo a partir de **P17** utilizando metil-N-*terc*-butoxi-carbonil-glicina.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,32 (m, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,15 (d ancho, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,32 (dd, 2H), 7,21 (d, 2H), 5,03 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 2,85 (s, 3H), 1,44 (d, 3H), 1,38 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.303, 3.200-2.500, 1.699, 1.672, 1.660, 1.632

Intermedio 420:

(2-{[(1*S*)-1-{3-metil-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil]amino}-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo

Obtenido según el mismo protocolo a partir de **P53** utilizando N-*terc*-butoxi-carbonil-glicina.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,50 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,60 (d, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (m, 12H)

IR (cm^{-1}): 3.600-2.500, 1.695, 1.633, 1.505

LCMS [M+H]+= 463

Los intermedios así obtenidos se han desprotegido en medio ácido para dar lugar a los productos finales, según el procedimiento descrito para el producto **P110** cuando están protegidos en forma de terc-butil-carbamatos.

Las aminas obtenidas se han transformado en intermedios alquilos según los protocolos siguientes:

Intermedio 469:

{2,6-difluoro-4-[(1*R*)-1-{[2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etil]amino}etil] fenil}(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

A una disolución de **468** (1 g, 2,8 mmoles) en DMF (10 mL) se añaden K_2CO_3 (1,2 g, 8,4 mmoles) y 2(2-bromoetoxi)-tetrahidro-2H-pirano (0,46 mL, 3,08 mmoles). La mezcla se calienta a 80°C durante 20h. El disolvente se evapora en vacío, el residuo recogido con agua se extrae con cloruro de metileno, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice utilizando un eluyente CH_2Cl_2/EtOH: 98-2. El producto **469** (0,59 g) se obtiene en forma de un aceite.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,58 (cuad y m, 3H), 3,85 (cuad, 1H), 3,75-3,45 (2m, 2H), 3,68-3,45 (2m, 2H), 2,65-2,5 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,75-1,65 (2m, 2H), 1,50 (t y m, 7H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.333, 1.674

Intermedio 437:

{2,6-difluoro-4-[(1*S*)-1-{[2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etil]amino}etil] fenil}(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

Obtenido según el mismo protocolo a partir del intermedio **435**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,58 (cuad y m, 3H), 3,85 (cuad, 1H), 3,75-3,45 (2m, 2H), 3,68-3,45 (2m, 2H), 2,65-2,5 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,75-1,65 (2m, 2H), 1,50 (t y m, 7H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.328, 1.671

Intermedio 285:

[2,6-difluoro-4-(1-{[2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etil]amino}etil)fenil](1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

Este procedimiento se ha utilizado igualmente para la preparación del intermedio **285**, mezcla racémica de los intermedios **469** y **437**.

Intermedio 422:

[2,6-difluoro-4-(2-{[2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etil]amino}propan-2-il)fenil] (1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

Obtenido según el mismo protocolo a partir de **421**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 4,57 (cuad y m, 3H), 3,75-3,45 (2m, 2H), 3,65-3,45 (2m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,8-1,4 (m, 4H), 1,6-1,45 (2m, 2H), 1,50 (t, 3H), 1,4 (s, 6H)

Intermedio 516:

(2,6-difluoro-4-{(1*R*)-1-[(2-metoxietil)amino]etil}fenil)(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

A una disolución de **468** (1 g, 2,8 mmoles) en DMF (15 mL) se añaden Et_3N (1,18 mL, 8,4 mmoles) y 2-bromoetil-metil-éter (0,29 mL, 3,1 mmoles). La mezcla se calienta a 70°C durante 4 días. El medio se decanta en presencia de agua y de cloruro de metileno, la fase orgánica se lava con agua y con una disolución saturada de NaCl. Después de secar sobre $MgSO_4$ y de concentrar en vacío, el residuo se cromatografía en gel de sílice utilizando un eluyente CH_2Cl_2/AcOEt : 50/50. El producto **516** (0,46 g) se obtiene en forma de un aceite.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 4,6 (cuad, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,4 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,25 (s, 1H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.325

LCMS [M+H]+= 414

Pureza óptica (Columna OJ-H, eluyente: metanol/dietilamina 100/0,1, detección 254nm) : >98,8%.

Intermedio 517:

(2,6-difluoro-4-{(1*S*)-1-[(2-metoxietil)amino]etil}fenil)(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

Obtenido según el mismo protocolo a partir de **435**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 4,6 (cuad, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,4 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,25 (s, 1H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.325

LCMS [M+H]+= 414

Pureza óptica (Columna OJ-H, eluyente: metanol/dietilamina 100/0,1, detección 254nm) : > 99%.

Intermedio 753:

[2,6-difluoro-4-(1-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}etil)fenil](1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

A una disolución de **752** (0,7 g, 2,09 mmoles) en 1,4-dioxano (7,5 mL) se añaden diisopropil-etil-amina (0,47 mL, 3,3 mmoles) y metil-vinil-sulfona (1,09 mL, 1,2 mmoles). La mezcla se calienta a 90°C durante 8 días. El medio se decanta en presencia de agua y de cloruro de metileno, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NH_4Cl y con una disolución saturada de Na_2CO_3. Después de secar sobre $MgSO_4$ y de concentrar en vacío, el residuo se cromatografía en gel de sílice utilizando un eluyente CH_2Cl_2/EtOH : 100/0 a 95/5. El producto **753** (0,46 g) se obtiene en forma de un aceite.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 8,53 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,58 (cuad, 2H), 3,88 (cuad, 1H), 3,23 (cuad, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,29 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.339, 1.671, 1.371, 1.119

Los intermedios **422**, **437**, **469**, **516**, **517**, **753** obtenidos se han desprotegido en medio ácido para dar lugar a los productos finales, según el procedimiento descrito para el producto **P17**.

Producto	Resultante de	Nomenclatura Descripción analítica
P38	**P17**	**Hidrocloruro de *N*-(1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil)-glisinamida** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 10,70 (m, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 1,45 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.100-3.000, 3.000-2.800, 1.672 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{20}H_{18}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ 386,1316, medido 386,1315
P48	**285**	**Hidrocloruro de 5-(2,6-difluoro-4-{1-[(2-hidroxi-etil)amino]etil}benzoil)isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,70-11,60 (s, 1H), 10,0-9,0 (2m, 2H), 8,55 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,77-7,55 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 5,5-5,0 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,95-2,80 (2m, 2H) **IR (cm^{-1}):** 3.350, 2.844-2.400, 1.687-1.674, 1.633 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{10}H_{19}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 373,1364, medido 373,1362
P54	**P17**	**Hidrocloruro de *N*-(1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil)-L-isoleucinamida** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,65 (s ancho, 1H), 9,25 (2d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,12 (masivo, 3H), 7,90 (2d, 1H), 7,60 (2t, 1H), 5,10 (quint, 1H), 3,72 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,60-1,05 (m, 3H), 0.95-0.85 (m, 6H) **IR (cm^{-1}):** 3.600-2.300, 1.689, 1.661, 1.630 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{24}H_{26}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$

		442,194223, medido 442,1939
P69	**P17**	**Hidrocloruro de *N*-(1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil)-*N*²-metilglisinamida** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,70 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,80 (m, 2H), 8,52 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 5,05 (quint, 1H), 3,80 (AB, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,45 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.700-2.000, 1.689, 1.672, 1.632 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{21}H_{20}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ 400,1473, medido 400,1456
P76	**419**	**Hidrocloruro de *N*-{4,6-difluoro-5-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il}glisinamida** **RMN ^{1}H** (300 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,60 (m, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 5,40 (cuad, 1H), 3,65 (2d, 2H), 3 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,00 (m, 1H) **IR (cm^{-1}):** 3.300-2.300, 3.289, 1.652, 1.628, 1.544 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{21}H_{18}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ 398,1316, encontrado 398,1304. Pureza óptica (SFC: columna AD 5µM 4,6x250 mm; eluyente: CO_2 / (metanol/butilamina:100/0,5) : 65/35; detección: 255nm) : > 99%. (ausencia de **P79**)
P77	**P53**	**Hidrocloruro de *N*-[(1*S*)-1-{3-metil-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil]-glisinamida** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,50 (m, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,10 (m, 3H), 7,65 (dd, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,80

		(d, 1H), 5,00 (quint, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,40 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.650-2.080, 1.675-1.660, 1.600, 1.557, 832-688 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{21}H_{22}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 364,1661, medido 364,1648
P78	**422**	**Hidrocloruro de 5-(2,6-difluoro-4-{2-[(2-hidroxietil)-amino]propan-2-il}benzoil)isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,70 (s ancho, 1H), 9,80-9,30 (m, 2H), 8,55 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 5,25 (t, 1H), 3,65 (cuad, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,80 (s ancho, 6H) **IR (cm^{-1}):** 3.500-2.000, 1.660, 1.627 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{21}H_{21}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 387,1520, medido 387,1517.
P79	**427**	**Hidrocloruro de *N*-{4,6-difluoro-5-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il}glisinamida** **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,60 (m, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 5,40 (cuad, 1H), 3,65 (2d, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,00 (m,1H) **IR (cm^{-1}):** 3.300-2.300, 3.289, 1.652, 1.628, 1.544 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{21}H_{18}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ 398,1316, medido 398,1334. **Pureza óptica** (SFC: columna AD 5µM 4,6x250 mm ; eluyente: CO_2 / (metanol/butilamina:100/0,5) : 65/35; detección: 255nm) : > 99%. (ausencia de **P76**)
P83	**436**	**Hidrocloruro de *N*-[(1*S*)-1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil]-**

		glisinamida **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,65 (s ancho, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,30-7,90 (s ancho, 3H), 7,90 (dd, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,30 (d, 2H), 5,05 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 1,45 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.318, 3.200-2.500, 1.692, 1.674 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{20}H_{18}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ 386,1316, medido 386,1300. α_D (589nM) = -59,93 (c = 1, DMSO) a 20°C
P84	**437**	**Hidrocloruro de 5-(2,6-difluoro-4-{(1*S*)-1-[(2-hidroxietil)amino]etil}benzoil)isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,70 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 5,24 (t, 1H), 4,53 (q, 1H), 3,69 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 1,63 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.500-3.200, 3.200-2.200, 1.685, 1.620 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{20}H_{19}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 373,1364, medido 373,1350. α_D (589nM) = -1,7 (c = 0,01, DMSO) a 20°C
P89	**469**	**Hidrocloruro de 5-(2,6-difluoro-4-{(1*R*)-1-[(2-hidroxietil)amino]etil}benzoil)isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,80 (s ancho, 1H), 10.80-10,30 (2s ancho, 2H), 8,52 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (d+t, 3H), 7,40 (d, 2H), 5,25 (t, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,95-2,70 (m, 2H), 1,65 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.500-2.700, 3.200-2.700, 1.685-1.672 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{20}H_{19}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 373,1364, medido 373,1348. α_D (589nM) = 1,29 (c = 1, DMSO) a 20°C

P97	**468**	**Hidrocloruro de 5-(2,6-difluoro-4-{(1*R*)-1-[(2-metoxietil)amino]etil}benzoil)isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,66 (m, 1H), 9,67-9,38 (2m, 2H), 8,54 (dd, 1H), 7,98 (d ancho, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,42 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,05-2,90 (2m, 2H), 1,62 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.500-2.000, 1.671, 1.630 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{21}H_{21}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 387,1520, medido 387,1524. **Pureza óptica** (SFC: columna OZ-H 5µM 4,6x250 mm ; eluyente: CO_2 / (metanol/dietilamina :100/0,5) : 73/27; detección: 254nm) : 98,7%.
P98	**495**	**Hidrocloruro de 5-(2,6-difluoro-4-{(1*S*)-1-[(2-metoxietil)amino]etil}benzoil)isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,68 (m, 1H), 9,90-9,56 (2m, 2H), 8,54 (dd, 1H), 7,99 (d ancho, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,57 (t, 1H), 7,42 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,05-2,90 (2m, 2H), 1,64 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.500-2.000, 1.693, 1.662, 1.627 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{21}H_{21}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 387,1520, medido 387,1524. **Pureza óptica** (SFC: columna OZ-H 5µM 4,6x250 mm ; eluyente: CO_2 / (metanol/dietilamina :100/0,5) : 73/27; detección: 254nm) : > 99%. (ausencia de **P97**)

P138	**742**	**Hidrocloruro de *N*-(2-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}propan-2-il)glisinamida** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,90-11,50 (m, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,20-7,85 (m, 3H), 7,90 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,65 (s, 6H) **IR (cm^{-1}):** 3.600-2.000, 3.303, 1.672, 1.628 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{21}H_{20}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ 400,1473, medido 400,14518
P140	**753**	**Hidrocloruro de 5-[2,6-difluoro-4-(1-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}etil)benzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 10,70 (m, 1H), 10,50-10,00 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,40-3,10 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,65 (d, 3H) **RMN ^{19}F :** -111,7 **IR (cm^{-1}):** 3.100, 2.800-2.600, 1.674-1.634, 1.276-1.139 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{21}H_{21}F_2N_2O_4S$ $[M+H]^+$ 435,1190, medido 435,1152.
P142	**765**	**Hidrocloruro de *N*-[(1*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil]-glisinamida** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 12,0-11.,5 (m, 1H), 9,0 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,2-7,8 (m, 3H), 7,55 (t, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,30 (d, 2H), 5,05 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 1,45 (d, 3H) **IR (cm^{-1}):** 3.307, 3.300-2.000, 1.691, 1.673 **HRMS (ESI) :** m/z teórico para $C_{20}H_{18}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ 386,1316, medido 386,1300. α_D (589nM) = +62,5 (c = 1, DMSO) a 20°C

Estudios farmacológicos

Ensayo enzimático ROCK1

Evaluación de los efectos de los compuestos sobre la actividad de ROCK1 humano cuantificados midiendo la fosforilación del sustrato Ulight-RRRSLLE (PLK) utilizando una enzima recombinante humana y el procedimiento de detección LANCE®.

Protocolo experimental

Se mezcla el compuesto de ensayo, el compuesto de referencia o agua (control) con la enzima (8,2 ng) en un tampón que contiene 40 mM de Hepes/Tris (pH 7,4), 0,8 mM de EGTA/Tris, 8 mM de $MgCl_2$, 1,6 mM de DTT y 0,008% de Tween 20.

A continuación, se ceba la reacción añadiendo 50 nM de sustrato Ulight-RRRSLLE (PLK) y 1 µM de ATP y se deja incubar la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. Para las medidas basales de control, se excluye la enzima de la mezcla de reacción.

Después de la incubación, se para la reacción añadiendo 13 mM de EDTA. Después de 5 min, se añade el anticuerpo anti-fosfo-PLK marcado con quelato de europio. Después de 60 min más, se mide la transferencia de fluorescencia a lex=337 nm, lem=620 nm y lem=665 nm utilizando un lector de microplacas (Envision, Perkin Elmer). Se determina la actividad enzimática dividiendo la señal medida a 665 nm por la medida a 620 nm (proporción).

Los resultados se expresan en forma de un porcentaje de inhibición de la actividad enzimática control. El compuesto de referencia de inhibición estándar es la estaurosporina, que se ensaya en cada experimento a varias concentraciones para obtener una curva de inhibición a partir de la cual se calcula: el valor de CI_{50} (concentración que induce 50% de inhibición)

Referencia bibliográfica

Doe, C., Bentley, R., Behm, D.J., Lafferty, R., Stavenger, R., Jung, D., Bamford, M., Panchal, T., Grygielko, E., Wright, L.L., Smith, G.K., Chen, Z., Webb, C., Khandekar, S., YI, T., Kirkpatrick, R., Dul, E., Jolivette, L., Marino, J.P. JR., Willette, R., Lee, D. y Hu,

E. (2007), Novel Rho kinase inhibitors with anti-inflammatory and vasodilatory activities. J. Pharmacol. Exp. Ther., 320: 89.

Compuesto de fórmula (I)	**ROCK1(h), CI_{50} (M)**
P9	5,87E-09
P17	4,20E-09
P19	6,30E-08
P24	2,30E-08
P27	8,70E-09
P42	9,60E-09
P45	5,00E-09
P47	6,78E-09
P48	7,45E-09
P50	5,40E-09
P56	1,65E-08
P58	3,85E-09
P59	1,95E-09
P61	5,35E-09
P75	1,04E-08
P129	2,05E-08
P139	8,75E-08

Ensayo funcional (aorta de rata)

Estudio de la reactividad vascular sobre segmentos aórticos de rata.

Después de anestesiar al animal, se retira la aorta torácica e inmediatamente se pone en una disolución salina fisiológica (SSP). La aorta torácica proximal se limpia de tejido conjuntivo adherente y se cortan 4 anillos aórticos (3-4 mm). El endotelio se retira mecánicamente sin lesionar las células musculares lisas.

Estos anillos sin endotelio se ponen en medio SSP en baños de órgano aislado mantenidos a 37°C en presencia de carbógeno. La tensión isométrica de los anillos se registra mediante

un captador de fuerza. A su tensión óptima, los anillos se someten a un periodo de equilibración, periodo durante el cual el medio fisiológico se reemplaza regularmente.

Las preparaciones se contraen 2 veces mediante una disolución hiperpotásica (KCl 60 mM), estando seguida cada una de las 2 contracciones de lavados sucesivos para volver a la tensión inicial. La ausencia de endotelio se verifica después de la contracción por un agonista de los receptores α_1-adrenérgicos, la fenilefrina (PHE, 10^{-6}M), seguido de la adición de carbacol (10^{-5}M), agonista de los receptores muscarínicos, que induce una relajación únicamente en presencia de endotelio. Después, los anillos se lavan regularmente con SSP durante 60 minutos con el fin de eliminar los agentes farmacológicos.

Los anillos se recontraen con PHE (10^{-6}M) y después de la estabilización de la contracción, el producto o su disolvente se añade en concentraciones acumulativas, se ensayan 5 concentraciones: 10^{-8}M, 10^{-7}M, 10^{-6}M, 10^{-5}M y $3x10^{-5}$M (si el producto está solubilizado en DMSO) ó 10^{-4}M (si el disolvente del producto es H_2O).

Análisis de los resultados

La respuesta contráctil se obtiene en miligramos (mg). Los resultados se expresan por la media ± SEM de las respuestas contráctiles obtenidas sobre al menos 2 ratas. Las variaciones de tensión de cada producto se calculan en porcentaje de la contracción máxima inducida por PHE antes de añadir el producto, *según la fórmula:*

% de contracción B(t) = [x (mg) de tensión (compuesto) B(t) / y (mg) de tensión máxima (PHE) B] x100.

Se analizan las curvas concentración-respuestas obtenidas y permiten determinar el valor CI_{50} de cada producto (CI_{50}: concentración de producto necesaria para inhibir 50% de la contracción máxima inducida por PHE), obteniéndose la estimación del valor CI_{50} de las curvas concentración-respuestas por regresión no lineal.

Compuesto de fórmula (I)	**Relajación (aorta de rata+PHE), CI_{50} (M)**
P6	2,00E-07
P9	3,30E-08
P17	1,40E-08

P19	2,30E-07
P21	1,00E-06
P24	1,00E-08
P27	5,00E-08
P42	2,00E-07
P45	1,00E-07
P47	4,00E-08
P48	1,50E-07
P50	1,00E-07
P56	1,50E-07
P58	7,00E-08
P59	5,50E-07
P61	1,70E-07
P75	2,00E-07
P129	2,00E-06
P139	2,00E-06

Evaluación sobre la presión arterial (ratas RSH)

El efecto de los inhibidores de ROCK se ha ensayado por la disminución de la presión arterial (PA) que inducen en ratas espontáneamente hipertensas (RSH) después de administración intravenosa (i.v.) y/o oral. En resumen, las RSH se han anestesiado con isoflurano 2% y han experimentado el implante de una sonda de telemetría (PAC40, Data Science International) en la aorta abdominal para registrar la PA y de un catéter de polietileno en la vena yugular para realizar la administración i.v.

Después de la recuperación de la cirugía (2 a 3 semanas), la PA se ha registrado continuamente durante 24 horas después de la administración de los inhibidores de ROCK a las dosis de 1, 3, 10 y 30 mg/kg por vía i.v. y/o por vía oral. El efecto sobre la PA se ha expresado en porcentaje de reducción respecto a la presión arterial basal antes de la administración del producto.

Compuesto de fórmula (I)	Rata RSH ΔPA% max, IV 3mg/kg	Rata RSH ΔPA% max, PO 3mg/kg
P6	-73,4	-35,6
P9	-67	-53,7
P17	-72,8	-56,6
P19	-39,6	-
P24	-68,2	-52,5
P27	-69	-54
P42	-59,9	-12,3
P45	-60,6	-24
P47	-62,7	-26,4
P48	-67,3	-29,2
P50	-58	-16,8
P56	-54,7	-
P58	-65,1	-52,7
P59	-40,3	-
P61	-59	-
P75	-49,8	-12,4
P129	-30,2	-18,4

Composiciones farmacéuticas

Comprimidos obtenidos por granulación húmeda

Constituyentes	Cantidad %
Compuesto de fórmula (I)	10
Lactosa en polvo normal	csp 100
Almidón de maíz	20
PVP K30	7
Carboximetilalmidón de patata, sal de sodio débilmente reticulado	3
Sílice coloidal	0,2
Estearato de magnesio	0,5

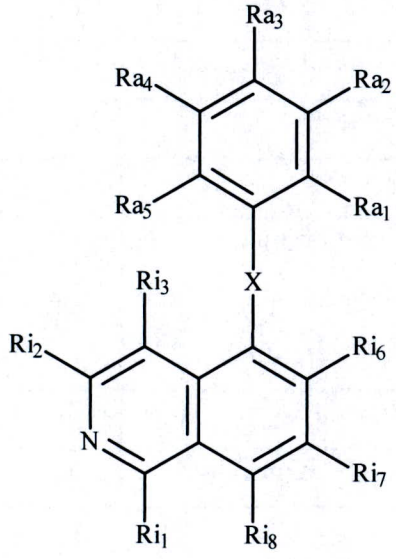
Comprimidos obtenidos por compresión directa:

Constituyentes	Cantidad %
Compuesto de fórmula (I)	10
Lactosa aglomerada	csp 100
Celulosa microcristalina	25
Carboximetilalmidón de patata, sal de sodio débilmente reticulado	3
Sílice coloidal	0,2
Estearato de magnesio	0,5

5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):

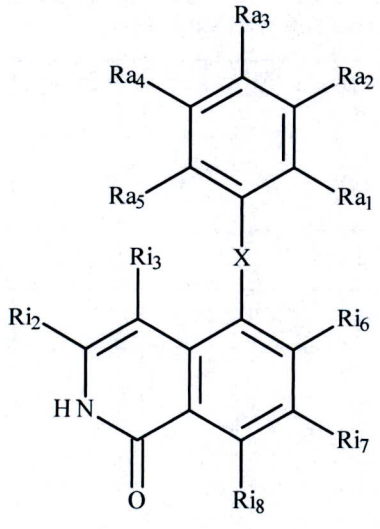


(I)

en la que:

- X representa un grupo -C(=O), -CH(OH)- o -CH_2-,
- Ri_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

entendiéndose que el compuesto de fórmula (I) para el que Ri_1 representa un grupo hidroxilo puede estar representado en la forma tautómera siguiente:



- Ri_2 y Ri_3, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) o un átomo de halógeno,
- Ri_6, Ri_7 y Ri_8, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- Ra_1 y Ra_5, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo -Oalquilo(C_1-C_6) o un grupo alquilo(C_1-C_6),
- Ra_2 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo -Oalquilo(C_1-C_6), un grupo -alquilo(C_1-C_6), un heterociclo nitrogenado que posee de 3 a 7 eslabones o un grupo -O-$(CH2)_m$-NR'R'',
- Ra_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo -Oalquilo(C_1-C_6), un grupo -alquilo(C_1-C_6), un heterociclo nitrogenado que posee de 3 a 7 eslabones o un grupo -$CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$
- Ra_4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo -Oalquilo(C_1-C_6), un grupo -alquilo(C_1-C_6), o un grupo -$CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$,

entendiéndose que:

- Ra_1, Ra_2, Ra_3, Ra_4 y Ra_5 no pueden representar simultáneamente un átomo de hidrógeno,
- Ra_3 y Ra_4 no pueden representar simultáneamente un grupo -$CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$,
- Ra_1 y Ra_2 pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un heterociclo que posee de 4 a 7 eslabones elegido entre tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tetrahidropirano, tetrahidro-2*H*-piran-4-amina ó 1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanamina, y
- Ra_2 y Ra_3 pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo hidrógenocarbonado que posee de 4 a 7 eslabones elegido entre ciclopentano, ciclopentanamina, *N*-ciclopentilglisinamida ó 1-metilciclopentanamina,

- m es un número entero cuyo valor está fijado en 1, 2 ó 3,
- R' y R'', idénticos o diferentes, representan cada uno grupos -alquilo(C_1-C_6), o bien forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo que posee de 3 a 7 eslabones,

- Ry_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C_1-C_6), un grupo -CH_2-ciclohexilo o un grupo 3-metoxifenilo,
- Ry_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C_1-C_6),
- Ry_3 representa:
  - un átomo de hidrógeno,
  - un grupo –C(=O)-$CHRy_4$-$NHRy_5$ con Ry_4 representando un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) y Ry_5 representando un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o
  - un grupo -alquilo(C_1-C_6) que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo -Oalquilo(C_1-C_3), un grupo ciclohexilo o un grupo metilsulfonilo,

o Ry_1 y Ry_2 forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo ciclopropano, ciclobutano o tetrahidropirano,

o Ry_2 y Ry_3 forman junto con los átomos de carbono y de nitrógeno a los que están unidos respectivamente un grupo pirrolidina o piperidina,

sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque X representa un grupo -C(=O)-, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

3. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque Ri_1 representa un grupo hidroxilo, entendiéndose que dicho compuesto puede estar representado en su forma tautómera, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque Ri_2, Ri_6, Ri_7 y Ri_8 representan cada uno un átomo de hidrógeno, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

5. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque Ra_1 y Ra_5 representan cada uno un átomo de flúor, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

6. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque Ra_3 o Ra_4 representan un grupo $-CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

7. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, caracterizado porque:

- Ry_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C_1-C_6),
- Ry_2 representa un grupo -alquilo(C_1-C_6),
- Ry_3 representa un átomo de hidrógeno,

sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

8. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque:

- X representa un grupo -C(=O)-,
- Ri_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,
- Ri_2, Ri_6, Ri_7 y Ri_8 representan cada uno un átomo de hidrógeno y Ri_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6),
- Ra_1 y Ra_5, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de flúor, o un grupo alquilo(C_1-C_6),
- Ra_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C_1-C_6),
- Ra_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo piperidina, o un grupo $-CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$,
- Ra_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$, entendiéndose que Ra_3 y Ra_4 no pueden representar simultáneamente un grupo $-CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$, y que:

- Ra_3 representando un grupo $-CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$, Ra_1 y Ra_2 pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o tetrahidropirano, o
- Ra_3 representando un átomo de hidrógeno, Ra_1 y Ra_2 pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo tetrahidro-2*H*-piran-4-amina ó 1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanamina, o
- Ra_2 y Ra_3 pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo ciclopentanamina ó 1-metilciclopentanamina,

- Ry_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C_1-C_6), o un grupo -CH_2-ciclohexilo,
- Ry_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C_1-C_6),
- Ry_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C_1-C_6) que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo,

sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

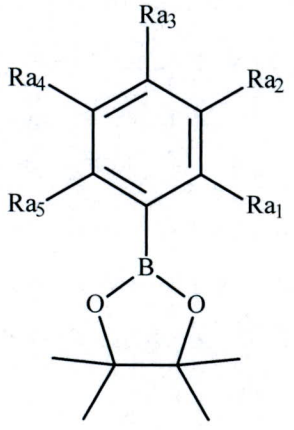
9. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 elegido entre:

- [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- [4-((1*R*)-1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](1-hidroxiisoquinolein-5-il)metanona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 1-[3,5-difluoro-4-(isoquinolein-5-ilmetil)fenil]etanamina así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- {4-[(1*S*)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolein-5-il)metanol así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- [4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,

- 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-[4-(1-aminoetil)-2-fluoro-3-metoxibenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-({5-[(1*R*)-1-aminoetil]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-8-il}carbonil)isoquinolein-1(2*H*)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2-metilbenzoil}isoquinolein-1(2*H*)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-(2,6-difluoro-4-{1-[(2-hidroxietil)amino]etil}benzoil)isoquinolein-1(2*H*)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil}-4-metilisoquinolein-1(2*H*)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-{3-[(1*R*)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil}isoquinolein-1(2*H*)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-[(1-amino-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)carbonil]isoquinolein-1(2*H*)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-{[(3*R*)-3-amino-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]carbonil}isoquinolein-1(2*H*)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-({8-[(1*R*)-1-aminoetil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il}carbonil)isoquinolein-1(2*H*)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- 5-[2,6-difluoro-4-(piperidin-2-il)benzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-[4-(1-amino-2-ciclohexiletil)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,

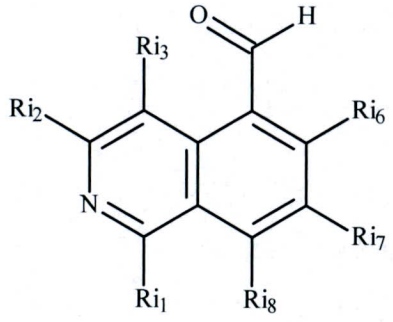
- 5-{[4-(aminometil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-8-il]carbonil}isoquinolein-1(2*H*)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

10. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (Ia), casos particulares de los compuestos de fórmula (I) para los que X representa un grupo -C(=O), caracterizado porque los compuestos de fórmula (Ia) se preparan a partir de un compuesto de fórmula (II):



(II)

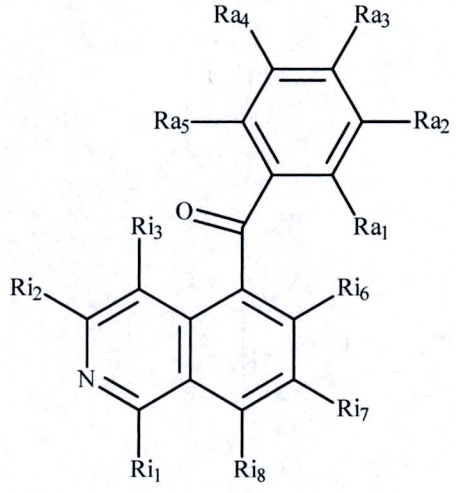
que se somete a una reacción de acoplamiento con el compuesto de fórmula (III):



(III)

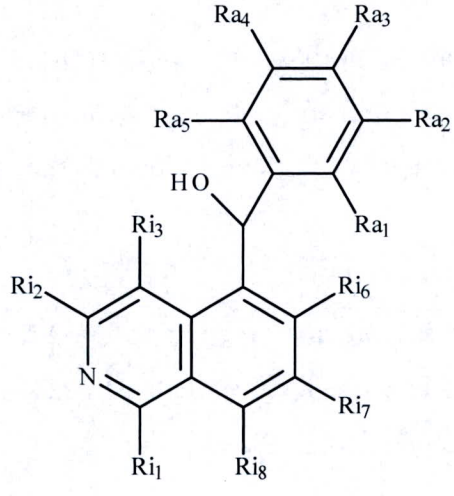
en presencia de un catalizador de rodio o de paladio, de una fosfina y de una base en un disolvente orgánico,

para dar lugar al compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

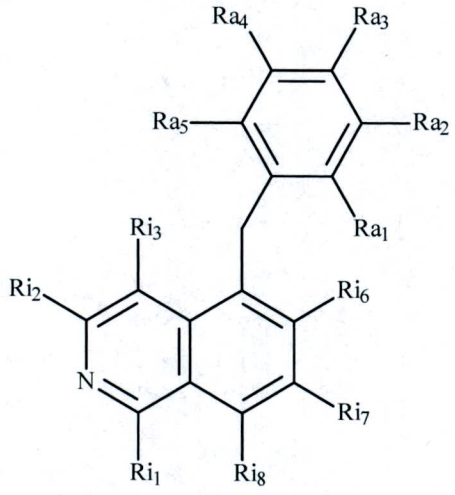
11. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (Ib), casos particulares de los compuestos de fórmula (I) para los que X representa un grupo -CH(OH)-:



(Ib)

caracterizado porque los compuestos de fórmulas (Ib) se preparan a partir de los compuestos de fórmula (Ia) por una reacción de reducción en presencia de tetraborohidruro de sodio.

12. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (Ic), casos particulares de los compuestos de fórmula (I) para los que X representa un grupo -CH_2-



(Ic)

caracterizado porque los compuestos de fórmulas (Ic) se preparan a partir de los compuestos de fórmula (Ib) por una reacción de reducción en presencia de ácido trifluoroacético y de trietilsilano.

13. Composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, útil para el tratamiento o la prevención de las patologías que resultan de la activación de la vía RhoA/ROCK y de la fosforilación de la cadena ligera de la miosina.

15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, útil para el tratamiento o la prevención de la hipertensión arterial sistémica, de la hipertensión arterial pulmonar, de la angina, del infarto de miocardio, de la restenosis post-angioplastia, del aneurisma aórtico, de la oclusión de las arterias periféricas, de la aterosclerosis, de la fibrosis cardiaca y de la insuficiencia cardiaca.

16. Composición farmacéutica según la reivindicación 15, útil para el tratamiento o la prevención de la hipertensión arterial sistémica.

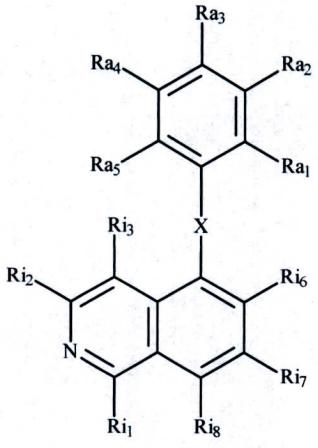
17. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, útil para el tratamiento o la prevención del glaucoma y de las patologías de la córnea.

18. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, útil para el tratamiento o la prevención de la disfunción eréctil, de las enfermedades pulmonares bronco-obstructivas, de la fibrosis intestinal post-radiación, de la esclerosis sistémica cutánea, de la fibrosis pulmonar asociada a la hipertensión arterial pulmonar, de las enfermedades hepáticas, de la fibrosis y la glomerulo-esclerosis renal, de la diabetes, de la hiperglucemia, de la resistencia a la insulina, de las nefropatías diabéticas inducidas o no por la hipertensión, de las enfermedades trombóticas, del vaso-espasmo cerebral y de la isquemia cerebral resultante.

RESUMEN

DERIVADOS DE ISOQUINOLEÍNA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

Compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que los sustituyentes son tales como se definen en la reivindicación 1.

Medicamentos.