ANEXO 5.

COPIA DE LA PUBLICACIÓN EN LA OMPI EN FRANCÉS Y SU TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL

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

LES LABORATOIRES SERVIER

---

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
27 août 2015 (27.08.2015)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2015/124877 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 217/02 (2006.01) *A61K 31/472* (2006.01)
C07D 217/24 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2015/050415

(22) Date de dépôt international :
20 février 2015 (20.02.2015)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1451389 21 février 2014 (21.02.2014) FR

(71) Déposant : **LES LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 35 rue de Verdun, F-92284 Suresnes Cedex (FR).

(72) Inventeurs : **CHIMENTI, Stefano**; 199, boulevard Voltaire, F-75011 Paris (FR). **COURCHAY, Christine**; 15, rue Jean Tassel, F-91430 Igny (FR). **DESSINGES, Aimée**; Appart. N° 47, 8, Bd du Général de Gaulle, F-92500 Rueil-Malmaison (FR). **GELLIBERT, Françoise**; 7, Chemin de la Croix de Bures, F-91440 Bures-sur-Yvette (FR). **GOUMENT, Bertrand**; 53, rue du Louvre, F-78220 Viroflay (FR). **KONNERT, Marc**; Bat E2, 30, rue Soeur Azélie, F-95170 Deuil-la-Barre (FR). **PEGLION, Jean-Louis**; 5, allée des Bégonias, F-78110 Le Vesinet (FR). **POITEVIN, Christophe**; 100, rue de Charonne, F-75011 Paris (FR). **VILAINE, Jean-Paul**; 21, rue des Vallées, F-92290 Chatenay Malabry (FR). **VILLENEUVE, Nicole**; 60, rue de la Chapelle, F-92500 Rueil Malmaison (FR).

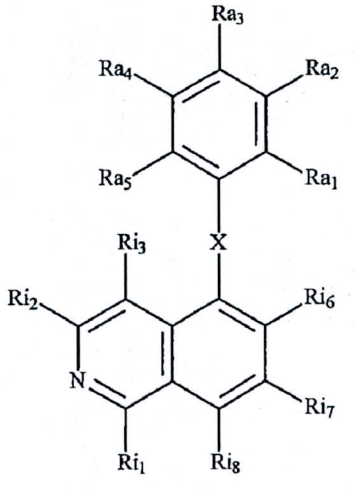
(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : DERIVATIVES OF 5-BENZYLISOQUINOLINE FOR THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

(54) Titre : DÉRIVÉS DE 5-BENZYLISOQUINOLÉINE POUR LE TRAITEMENT DE MALADIES CARDIOVASCULAIRES



(I)

(57) Abstract : The invention relates to novel isoquinoline derivatives of formula (I), to the synthesis thereof, and to the use of same in the prevention and/or treatment of pathologies resulting from the activation of the RhoA/ROCK pathway and the phosphorylation of the light chain of myosin. X represents a group -C(=0)-, -CH(OH)- or -CH_2-, and the other substituents represent various groups such as those defined in claim 1.

(57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux dérivés isoquinoléines de formule (I), leur synthèse et leur utilisation dans la prévention et/ou le traitement de pathologies qui résultent de l'activation de la voie RhoA/ROCK et de la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine. X représente un groupement -C(=0)-, -CH(OH)- ou -CH_2-, et les autres substituants représentent des groupements variés tels que définis dans la revendication 1.

WO 2015/124877 A1

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))*

DÉRIVÉS DE 5-BENZYLISOQUINOLÉINE POUR LE TRAITEMENT DE MALADIES CARDIOVASCULAIRES

La présente invention concerne de nouveaux dérivés isoquinoléines, leur synthèse et leur utilisation dans la prévention et/ ou le traitement de pathologies qui résultent de l'activation de la voie RhoA/ROCK et de la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine.

Sous l'effet d'agonistes tels que l'angiotensine II, la 5-hydroxytryptamine ou l'endothéline, la protéine RhoA membranaire, appartenant à la famille des petites protéines liées au GTP, acquière la configuration active liée au GTP, sous le contrôle de facteurs d'échange spécifiques des nucléotides adényliques. Cette forme active membranaire permet la liaison à la protéine Rho- kinase et l'activation de cette dernière.

Rho- kinase est une sérine/thréonine kinase avec une masse moléculaire de 160 kdaltons et une des nombreuses cibles de la protéine RhoA. Deux isoformes de Rho-kinase, Rho-kinase β/ROCK β/p160ROCK ou ROCK1 et Rho-kinase α/ROCK α ou ROCK2, codées par deux gènes différents, ont été identifiées. Les deux isoformes sont exprimées de manière ubiquitaire, ROCK2 particulièrement dans les cellules musculaires lisses vasculaires, le cœur et le cerveau. ROCK1 est exprimée préférentiellement sur les tissus non nerveux tels que le poumon, le foie, la rate, le rein et les testicules. Ces deux isoformes partagent 92% d'homologie dans leur domaine kinasique. L'activation de ROCK par RhoA-GTP conduit à la phosphorylation et l'inhibition d'une sous-unité régulatrice de la myosine phosphatase et permet ainsi de maintenir la chaîne légère de la myosine dans un état phosphorylé, indépendamment de la concentration en Ca^{2+} intracellulaire (processus dit de sensibilisation au Ca^{2+}). La phosphorylation de la chaîne légère de la myosine est responsable de l'augmentation de la contractilité du cytosquelette d'actine, qui résulte d'un glissement entre les filaments d'actine et de myosine.

L'activation de la voie RhoA/ROCK est impliquée dans les dysfonctions suivantes et les pathologies qui leur sont associées :

- vasoconstriction par augmentation du tonus myogénique (Rattan et al, Pharmacological Sciences, 880 :1-10, 2011),
- formation des fibres de stress et contraction cellulaire (Kaibuchi et al, Sciences, 275 : 1308, 1997),
- hypertension artérielle systémique (Uehata et al, Nature, 389 : 990-993, 1997 ; Pacaud et al, P. Nat. Rev. Cardiol .,7(11) : 637-647, 2010),
- hypertension artérielle pulmonaire (Jankov et al, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 299 :H1854-H1864, 2010 ; Fukumoto et al, Heart, 91 : 391-392, 2005) et la fibrose pulmonaire associée (Duong-Quy et al, J. Fran. Viet. Pneu., 03(08) : 1-74, 2012),
- augmentation de la pression intraoculaire, la rétinopathie et le glaucome qui en résulte (Acott et al, Curr Opin Ophtalmol, 23(2) : 135-43, 2012 ; Tanihara et al, Curr Eye Res, 36(10) : 964-70, 2011 ; Rossetti et al, Expert.Opin.Investig.Drugs, 20(7) :947-959, 2011 ; Chen et al, Clin. Ophtalmol, 5 : 667-677, 2011 ; Rao et al, J Glaucoma, 21 :530-538, 2012, Zhong et al, Int J Oncol, 43(5) :1357-67, 2013 ; Van de Velde, Acta Ophtalmologica, 91 : s252, 2013), dystrophie de la cornée due à une prolifération des cellules endothéliales (Kinoshita et al, Cornea, 32(8) : 1167-1170, 2013),
- vaso-spasme des coronaires, angine de poitrine, infarctus du myocarde, (Kandabashi et al, Circulation, 101 : 1319-1323, 2000 ; Shimokawa et al, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol, 301 : H287-H296, 2011),
- dysfonction endothéliale par la régulation négative de la production de $NO^{\cdot}$ et athérosclérose (Shimokawa et al, Cardiovasc . Res. 51 : 169-177, 2001),
- anévrisme aortique, occlusion des artères périphériques (Shimokawa et al, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 301 : H287-H296, 2011),
- dysfonction érectile (Chitaley et al, Int J Impot Res, 24(2) : 49-60, 2012),
- prolifération, mobilité des cellules endothéliales et angiogénèse (Imamura et al, Biochem, Biophys Res, 269(2) : 633-640, 2000),
- viscosité du sang et taux de fibrinogène élevé (Zhang et al, Central South Pharmacy, 3,035, 2008),
- différenciation des fibroblastes cardiaques en myofibroblastes (Kalluri et al, J. Cell. Physiol. 225 :631-637, 2010 ; Sabbadini et al, Circ.Res., 82 : 303-312, 2009 ; Rohr, Heart Rhythm, 6(6) : 848-856, 2009),

- remodelage ventriculaire et fibrose cardiaque après infarctus du myocarde (Hattori et al, Circulation, 109 : 2234-2239, 2004 ; Krum et al, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 294 : H1804-H1814, 2008 ; Entman et al, Cardiovasc.Res., 83 : 511-518, 2009 ; Liu et al, Toxicology Letters, 211 : 91-97, 2012) et insuffisance cardiaque (Kishi et al, Circulation, 111 : 2741-2747, 2005),
- prolifération des cellules musculaires lisses et resténose (Shimokawa et al, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 301 : H287-H296, 2011),
- diabète, hyperglycémie, insulino-résistance, néphropathies diabétiques (Kikuchi et al, J. Endocrinol., 192 : 595-603, 2007 ; Kolavennu et al, Diabetes, 57 :714-723, 2008) et insuffisance rénale, fibrose rénale, néphrosclérose (Matsuoka et al, J Hypertens, 26(9) :1837-48, 2008),
- activation des astrocytes du foie et maladies du foie telles que cirrhose, hépatite et cancer (WO2000064478A1, 2000),
- différenciation des fibroblastes de derme humain dans la sclérose systémique cutanée (Distler et al, Arthritis and Rheumatism, 58(8) : 2553-2564, 2008),
- fibrose intestinale post-radiothérapie par différenciation des cellules musculaires lisses (Vozenin-Brotons et al, Gut, 54(3) :336-343, 2005),
- adhérence, migration, phagocytose des macrophages et maladies inflammatoires (Schwartz et al, the EMBO Journal, 26 : 505-515, 2007 ; Doe et al, J.Pharmacol.Exp.Ther., 320 :89-98, 2007),
- vasospasme cérébral et l'ischémie qui en résulte avec dysfonction neurologique (Shibuya et al, J.Neurol.Science, 238 : 31-39, 2005),
- dégénérescence neuronale telle que la maladie d'Alzheimer (Zhou et al, Science, 302 : 1215-1217, 2003 ; Song et al, CNS Neurosci. Ther . 19, 603-610, 2013),
- douleurs neuropathiques (Xiao et al, Brain, Behaviour and Immunity, 23(8) : 1083-88, 2009),
- récupération neurologique après atteinte de la moelle épinière (Hara et al, J. Neurosurg. 93 (suppl.1) :94-101, 2000 ; Dergham et al, J. Neurosci . 22, 6570-6577, 2002 ; Yamashita et al, Ther. Clin. Risk Manag., 4(3) : 605-615, 2008),
- prolifération et migration cellulaire (Feng et al, Current Topics in Medical Chemistry, 9, 704-723, 2009 ; Utsunomiya et al, Biochemical and Biophysical Research Communication, 402 :725-730,2010),

- formation de métastases et développement du cancer du sein, du poumon, du côlon, du cerveau, de la tête et du cou (Liu et al, Cancer Res, 69 : 8742-8751, 2009 ; Li et al, FEBS Lett. 580 : 4252-4260, 2006 ; Vishnubhotla et al, Lab.Invest. 87 : 1149-1158, 2007 ; Zohrabian et al, Anticancer Res. 29 : 119-123, 2009 ; Torre et al, Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 136 : 493-501, 2010 ; Ying et al, Mol.Cancer Ther., 5 : 2158-2164, 2006),
- activation des ostéoclastes (migration) et de la résorption osseuse (Hruska etal, J Biol chem, 278(31) : 29086-97, 2003),
- contraction des cellules musculaires lisses bronchiques, maladies broncho-pulmonaires chroniques et asthme (Mori et al, Am. J. Resp. Cell. Mol. Biol., 20(6) : 1190-1200, 1999 ; Kanaide et al, Br J Pharmacol, 132 : 111-118, 2001),
- augmentation de la voie de signalisation de SREBP (Sterol Response Binding Element) sous l'effet du shear stress et activation du gène codant pour le récepteur aux LDL (Lin et al, Cir. Res., 92(12) : 1296-1304, 2003).

Ainsi, un composé qui aurait la capacité d'inhiber la Rho kinase et la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine, pourrait prévenir ou traiter les maladies cardiovasculaires ou non-cardiovasculaires telles que : l'hypertension artérielle systémique, l'hypertension artérielle pulmonaire, le glaucome, les rétinopathies, les dégénérescences du nerf optique, les pathologies de la cornée, les maladies coronariennes telles que l'angor, l'infarctus du myocarde, la resténose post-angioplastie, l'anévrisme aortique, l'occlusion des artères périphériques, l'athérosclérose, la fibrose cardiaque et l'insuffisance cardiaque, la dysfonction érectile, les maladies pulmonaires broncho-obstructives telles que l'asthme ou le syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte, la fibrose intestinale post-radiation, la sclérose systémique cutanée, la fibrose pulmonaire associée à l'hypertension artérielle pulmonaire, la prévention ou le traitement des maladies hépatiques, la fibrose et la glomérulo-sclérose rénale, les néphropathies diabétiques induites ou non par l'hypertension, les maladies thrombotiques, le vaso-spasme cérébral et l'ischémie cérébrale résultante, les douleurs neuropathiques, les maladies neuronales dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, les maladies inflammatoires, le développement du cancer et sa progression par les métastases, l'ostéoporose, le métabolisme lipidique.

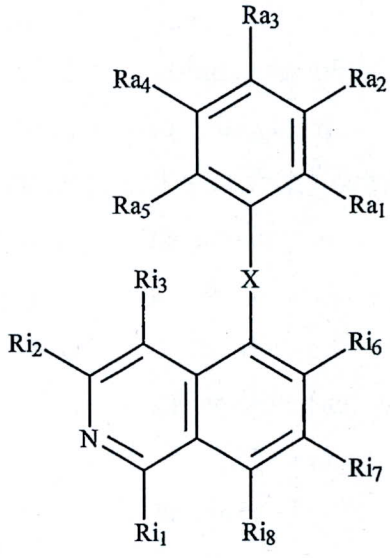
Des inhibiteurs de Rho kinase possédant un squelette isoquinoléine sont décrits dans plusieurs demandes de brevet.

On peut citer par exemple la demande WO2005/035 503 qui décrit des inhibiteurs de Rho kinase pour le traitement du glaucome.

La demande EP 0 187 371 décrit des inhibiteurs de Rho kinase possédant un squelette isoquinoléine avec une fonction sulfonamide pour le traitement du glaucome, et en particulier le Fasudil.

On peut également citer les demandes de brevet WO2007/000 240, WO2007/012 421, WO2007/012 422, WO2008/077 550, WO2008/077 552, WO2008/077 553, WO2008/077 554, WO2008/077 555, WO2008/077 556, WO2009/156 092, WO2009/156 099 et WO2009/156 100 qui décrivent des inhibiteurs de Rho kinase utiles dans le traitement de l'hypertension et du glaucome.

La présente invention concerne les composés de formule (I)

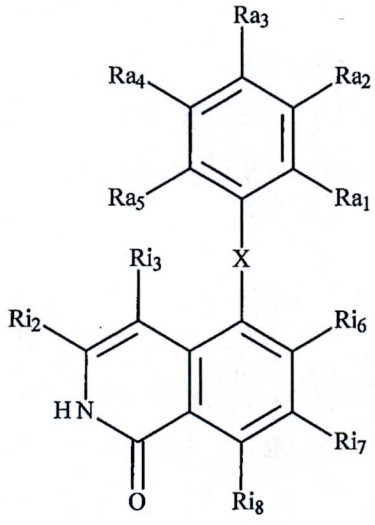


(I)

dans laquelle :

- X représente un groupement -C(=O), -CH(OH)- ou -CH_2-,
- Ri_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle,

étant entendu que les composé de formule (I) pour lesquels Ri_1 représente un groupement hydroxyle peuvent être représentés sous la forme tautomère suivante :



- Ri_2 et Ri_3, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupement (C_1-C_6)alkyle ou un atome d'halogène,
- Ri_6, Ri_7 et Ri_8, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène,
- Ra_1 et Ra_5, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement -O(C_1-C_6)alkyle ou un groupement (C_1-C_6)alkyle,
- Ra_2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement hydroxyle, un groupement -O(C_1-C_6)alkyle, un groupement -(C_1-C_6)alkyle, un hétérocycle azoté possédant de 3 à 7 chaînons ou un groupement -O-$(CH2)_m$-NR'R'',
- Ra_3 représente un atome d'hydrogène, un groupement -O(C_1-C_6)alkyle, un groupement -(C_1-C_6)alkyle, un hétérocycle azoté possédant de 3 à 7 chaînons, ou un groupement -$CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$
- Ra_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement -O(C_1-C_6)alkyle, un groupement -(C_1-C_6)alkyle, ou un groupement -$CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$,

étant entendu que :

- Ra_1, Ra_2, Ra_3, Ra_4 et Ra_5 ne peuvent représenter simultanément un atome d'hydrogène,

- Ra_3 et Ra_4 ne peuvent représenter simultanément un groupement $-CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$,
- Ra_1 et Ra_2 peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un hétérocycle possédant de 4 à 7 chaînons choisi parmi le tétrahydrofurane, le 1,4-dioxane, le tétrahydropyrane, la tétrahydro-2*H*-pyran-4-amine ou la 1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)méthanamine, et
- Ra_2 et Ra_3 peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle hydrogénocarboné possédant de 4 à 7 chaînons choisi parmi le cyclopentane, la cyclopentanamine, le *N*-cyclopentylglysinamide ou la 1-méthylcyclopentanamine,

- m est un nombre entier dont la valeur est fixée à 1, 2 ou 3,
- R' et R'', identiques ou différents, représentent chacun des groupements $-(C_1-C_6)$alkyle, ou bien forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle possédant de 3 à 7 chaînons,
- Ry_1 représente un atome d'hydrogène, un groupement $-(C_1-C_6)$alkyle, un groupement $-CH_2$-cyclohexyle, ou un groupement 3-méthoxyphényle,
- Ry_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement $-(C_1-C_6)$alkyle,
- Ry_3 représente :
  - un atome d'hydrogène,
  - un groupement $-C(=O)-CHRy_4-NHRy_5$ avec Ry_4 représentant un atome d'hydrogène ou un groupement (C_1-C_6)alkyle et Ry_5 représentant un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, ou
  - un groupement $-(C_1-C_6)$alkyle qui peut être substitué par un groupement hydroxyle, un groupement $-O(C_1-C_3)$alkyle, un groupement cyclohexyle ou un groupement méthylsulfonyle,

ou Ry_1 et Ry_2 forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un groupement cyclopropane, cyclobutane ou tétrahydropyrane,

ou Ry_2 et Ry_3 forment ensemble avec les atomes de carbone et d'azote qui les portent respectivement un groupement pyrrolidine ou pipéridine,

leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, *para*-toluènesulfonique, benzènesulfonique, camphorique, pamoïque, 1,5-naphtalènedisulfonique.

Les groupements (C_1-C_6)alkyle peuvent être linéaires ou ramifiés.

Les cycles hydrogénocarbonés ou les hétérocycles présents dans les composés de formule (I) de la présente invention peuvent être substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou par un ou plusieurs des groupements suivants : -NH_2, hydroxyle, -(C_1-C_6)alkyle, -O(C_1-C_6)alkyle, -NH(C_1-C_6)alkyle, -(C_1-C_6)alkyl-NH_2, -NH-C(=O)-(C_1-C_6)alkyl-NH_2

Lorsque R' et R'' forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle, substitué ou non, possédant de 3 à 7 chaînons, cet hétérocycle est préférentiellement choisi parmi la morpholine, la pyrrolidine, la pipéridine ou la *N*-méthylpipéridine.

Lorsque Ra_2 ou Ra_3 représente un hétérocycle azoté possédant de 3 à 7 chaînons, cet hétérocycle peut être choisi parmi la liste non limitative suivante : aziridine, azétidine, imidazoline, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, imidazole, pyrrole, pyridine, pyrimidine, pyridazine, 1,2,3,4-tétrahydropyrimidine, hexahydropyrimidine, hexahydropyridazine.

Un aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels X représente un groupement -C(=O)-, leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels Ri_1 représente un groupement hydroxyle, leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels Ri_2 ou Ri_3 représente un groupement (C_1-C_6)alkyle, plus particulièrement un groupement méthyle

ou éthyle, leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels Ri_2 et/ou Ri_3 représentent un atome d'hydrogène, leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels Ri_6 et/ou Ri_7 et/ou Ri_8 représentent un atome d'hydrogène, leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels Ri_2, Ri_6, Ri_7 et Ri_8 représentent chacun un atome d'hydrogène, leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels Ra_1 et/ou Ra_5 représentent un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène, plus particulièrement un atome de chlore ou de fluor, leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels Ra_1 et Ra_5 représentent chacun un atome de fluor, leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels Ra_2 représente un atome d'hydrogène, leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels Ra_3 et Ra_4 représentent un atome d'hydrogène ou un groupement $-CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$, étant

entendu que Ra_3 et Ra_4 ne peuvent représenter simultanément un groupement $-CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$, leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels Ra_3 ou Ra_4 représente un groupement $-CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$, leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels Ra_3 ou Ra_4 représente un groupement $-CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$ et :

- Ry_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement $-(C_1-C_6)$alkyle,
- Ry_2 représente un groupement $-(C_1-C_6)$alkyle,
- Ry_3 représente un atome d'hydrogène,

leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels Ra_3 représente un groupement $-CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$ et Ra_1 et Ra_2 forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un hétérocycle possédant de 4 à 7 chaînons, leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

De façon préférentielle, un tel hétérocycle est choisi parmi le tétrahydrofurane, le 1,4-dioxane ou le tétrahydropyrane.

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels Ra_3 représente un atome d'hydrogène et Ra_1 et Ra_2 forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un hétérocycle possédant de 4 à 7 chaînons, leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

De façon préférentielle un tel hétérocycle est choisi parmi la tétrahydro-2*H*-pyran-4-amine ou la 1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)méthanamine.

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels Ra_2 et Ra_3 forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle hydrogénocarboné possédant de 4 à 7 chaînons, leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

De façon préférentielle un tel cycle hydrogénocarboné est choisi parmi le cyclopentane et ses dérivés, plus particulièrement la cyclopentanamine, le *N*-cyclopentylglysinamide ou la 1-méthylcyclopentanamine.

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels :

- X représente un groupement -C(=O)-,
- Ri_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle,
- Ri_2, Ri_6, Ri_7 et Ri_8 représentent chacun un atome d'hydrogène et Ri_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C_1-C_6)alkyle,
- Ra_1 et Ra_5, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou de fluor, ou un groupement (C_1-C_6)alkyle,
- Ra_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement -(C_1-C_6)alkyle,
- Ra_3 représente un atome d'hydrogène, un groupement pipéridine, ou un groupement -$CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$,
- Ra_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement -$CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$, étant entendu que Ra_3 et Ra_4 ne peuvent représenter simultanément un groupement -$CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$, et que :
  - Ra_3 représentant un groupement -$CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$, Ra_1 et Ra_2 peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un groupement tétrahydrofurane, 1,4-dioxane ou tétrahydropyrane, ou
  - Ra_3 représentant un atome d'hydrogène, Ra_1 et Ra_2 peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un groupement tétrahydro-2*H*-pyran-4-amine ou 1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)méthanamine, ou

- Ra_2 et Ra_3 peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un groupement cyclopentanamine ou 1-méthylcyclopentanamine,

- Ry_1 représente un atome d'hydrogène, un groupement -(C_1-C_6)alkyle, ou un groupement -CH_2-cyclohexyle,
- Ry_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement -(C_1-C_6)alkyle,
- Ry_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement -(C_1-C_6)alkyle qui peut être substitué par un groupement hydroxyle,

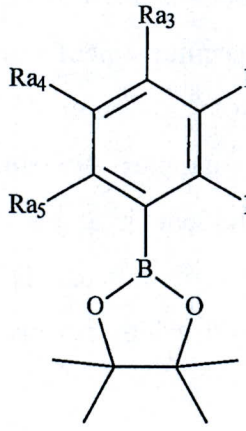
leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) choisi parmi :

- la [4-(1-aminoéthyl)-2,6-difluorophényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone ainsi que ses isomères optiques et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
- la [4-((1*R*)-1-aminoéthyl)-2,6-difluorophényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
- la [4-(1-aminoéthyl)-2,6-difluorophényl](1-hydroxyisoquinoléin-5-yl)méthanone ainsi que ses isomères optiques et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
- la 1-[3,5-difluoro-4-(isoquinoléin-5-ylméthyl)phényl]éthanamine ainsi que ses isomères optiques et ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
- le {4-[(1*S*)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorophényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanol ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
- la [4-(2-aminopropan-2-yl)-2,6-difluorophényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
- la 5-[4-(2-aminopropan-2-yl)-2,6-difluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
- la 5-[4-(1-aminoéthyl)-2-fluoro-3-méthoxybenzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one ainsi que ses isomères optiques et leur sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,

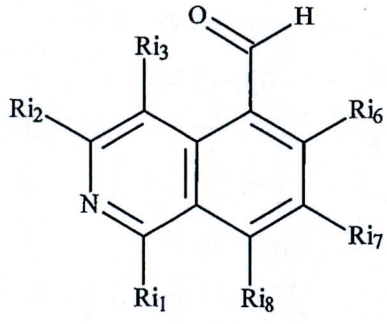
- la 5-({5-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromén-8-yl}carbonyl)isoquinoléin-1(2*H*)-one ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
- la 5-{4-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-2-méthylbenzoyl}isoquinoléin-1(2*H*)-one ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
- la 5-(2,6-difluoro-4-{1-[(2-hydroxyéthyl)amino]éthyl}benzoyl)isoquinoléin-1(2*H*)-one ainsi que ses isomères optiques et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
- la 5-{4-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorobenzoyl}-4-méthylisoquinoléin-1(2*H*)-one ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
- la 5-{3-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorobenzoyl}isoquinoléin-1(2*H*)-one ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
- la 5-[(1-amino-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-5-yl)carbonyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one ainsi que ses isomères optiques et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
- la 5-{[(3*R*)-3-amino-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-5-yl]carbonyl} isoquinoléin-1(2*H*)-one ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
- la 5-({8-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl}carbonyl) isoquinoléin-1(2*H*)-one ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la 5-[2,6-difluoro-4-(pipéridin-2-yl)benzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one ainsi que ses isomères optiques et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
- la 5-[4-(1-amino-2-cyclohexyléthyl)-2,6-difluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one ainsi que ses isomères optiques et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
- la 5-{[4-(aminométhyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromén-8-yl]carbonyl}isoquinoléin-1(2*H*)-one ainsi que ses isomères optiques et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

Un autre aspect de l'invention concerne un procédé de synthèse des composés de formule (Ia), cas particuliers des composés de formule (I) pour lesquels X représente un groupement -C(=O), à partir d'un composé de formule (II) :



(II)

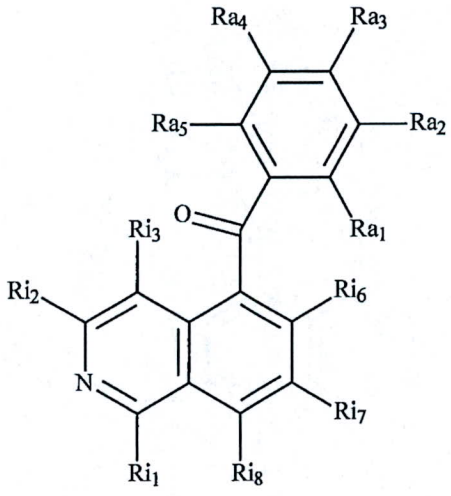
qui est soumis à une réaction de couplage avec le composé de formule (III) :



(III)

en présence d'un catalyseur au rhodium ou au palladium, d'une phosphine et d'une base dans un solvant organique,

pour conduire au composé de formule (Ia) :



(Ia)

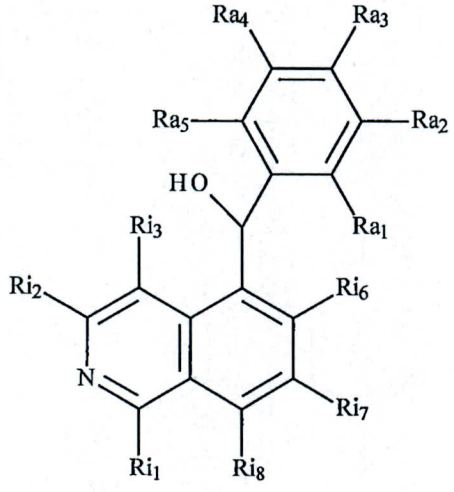
Parmi les catalyseurs au rhodium et au palladium pouvant être utilisés pour effectuer la réaction de couplage entre le composé de formule (II) et le composé de formule (III) on peut citer à titre non limitatif les catalyseurs suivants : ($[Rh(CH_2CH_2)_2Cl]_2$, Rh(acac)(coe)2 (coe = cyclooctène) et le complexe de tris(dibenzylidéneacétone)dipalladium/chloroforme (Pd_2dba_3-$CHCl_3$).

Parmi les phosphines pouvant être utilisées pour effectuer la réaction de couplage entre le composé de formule (II) et le composé de formule (III) on peut citer à titre non limitatif la tri-butylphosphine, le 1,3-bis(diphénylphosphino)propane (dppp) et 1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocene (dppf).

Parmi les bases pouvant être utilisées pour effectuer la réaction de couplage entre le composé de formule (II) et le composé de formule (III) on peut citer à titre non limitatif le carbonate de postassium et l'hydrogénocarbonate de potassium.

Parmi les solvants organiques pouvant être utilisés pour effectuer la réaction de couplage entre le composé de formule (II) et le composé de formule (III) on peut citer à titre non limitatif le 1,4-dioxane, le diméthoxyéthane et le toluène.

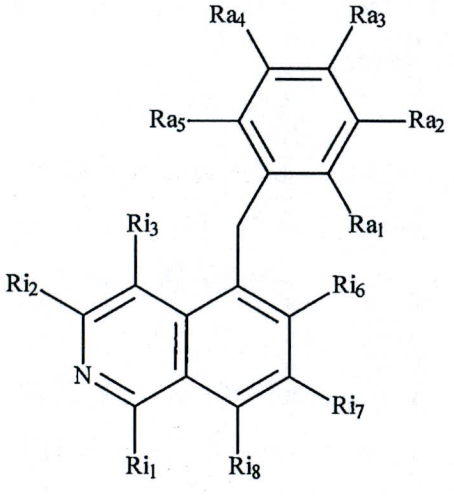
Les composés de formule (Ia) ainsi obtenus peuvent être ensuite transformés en composés de formule (Ib), cas particuliers de composés de formule (I) pour lesquels X représente -CH(OH)-, par une réaction de réduction :



(Ib)

Cette réaction de réduction peut être effectuée en présence de donneurs d'hydrures, tels que le tétraborohydrure de sodium ($NaBH_4$).

Les composés de formule (Ib) ainsi obtenus peuvent être ensuite transformés en composés de formule (Ic), cas particuliers de composés de formule (I) pour lesquels X représente -CH_2-, par une nouvelle réaction de réduction, qui peut être effectuée en présence d'acide trifluoroacétique et de triéthylsilane :



(Ic)

Les formes optiquement actives des composés de formule (I) sont obtenues, soit à partir de formes optiquement actives du composé de formule (III), soit par dédoublement des formes racémiques des composés de formule (I), selon des méthodes connues de la littérature.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé de formule (I), ou son sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), per ou transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire, et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les capsules, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables ou buvables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales.

Outre le composé de formule (I), les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiennent un ou plusieurs excipients ou véhicules tels que des diluants, des lubrifiants, des liants, des agents de désintégration, des absorbants, des colorants, des édulcorants.

A titre d'exemple d'excipients ou véhicules, on peut citer :

- *pour les diluants* : le lactose, le dextrose, le sucrose, le mannitol, le sorbitol, la cellulose, la glycérine,
- *pour les lubrifiants* : la silice, le talc, l'acide stéarique et ses sels de magnésium et de calcium, le polyéthylène glycol,
- *pour les liants* : le silicate d'aluminium et de magnésium, l'amidon, la gélatine, la tragacanthe, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium et la polyvinylpyrrolidone,
- *pour les désintégrants* : l'agar, l'acide alginique et son sel de sodium, les mélanges effervescents.

Le pourcentage de principe actif de formule (I) dans la composition pharmaceutique est préférentiellement compris entre 5% et 50% en poids.

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature et la sévérité de l'affection, et la prise de traitements éventuels associés et s'échelonne de 0,5 mg à 500 mg en une ou plusieurs prises par jour.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Liste des abréviations utilisées

AcOEt :	acétate d'éthyle
Boc_2O :	dicarbonate de di tert-butyle
DMF :	diméthylformamide
DMSO :	diméthylsulfoxyde
DTT :	dithiothréitol
EDTA :	acide éthylène diamine tétraacétique
EGTA	Acide éthylènebis(oxyéthylènenitrilo)tétraacétique
ESI :	electrospray ionization (ionisation par éléctronébuliseur)
éq. :	équivalent(s)
GC :	gas chromatography (chromatographie en phase gazeuse)
Hepes :	acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine éthanesulfonique
HRMS :	high resolution mass spectrometry (spectrométrie de masse haute résolution)
IR :	infrarouge
i.v. :	intraveineuse
KHMDS :	hexaméthyl-disilazane de potassium
LCMS :	liquid chromatography-mass spectrometry (chromatographie en phase liquide-spectrométrie de masse)
LDA :	diisopropylamidure de lithium
m-CPBA :	acide méta-chloroperbenzoïque
MS:	mass spectrometry (spectrométrie de masse)
NEt_3:	triéthylamine
TMSCN :	cyanure de triméthylsilyle
SFC :	chromatographie en phase supercritique

RMN : résonance magnétique nucléaire

tBuOK *tert*-butanoate de potassium

THF : tétrahydrofurane

TMS : tétraméthylsilane

TMSCN triméthylsilanecarbonitrile

Tris : trishydroxyméthylaminométhane ou 2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol

La présence du signe « * » à proximité d'un atome de carbone dans les formules chimiques souligne que ce carbone a une configuration absolue fixée, sans que la nature de cette configuration ait été identifiée.

Les spectres infrarouges ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre à transformée de Fourrier Bruker TENSOR 27 en mode ATR.

Les spectres RMN du proton ont été enregistrés sur des spectromètres Bruker DPX 400-B. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et sont déterminés par rapport au TMS utilisé comme référence. Les abréviations utilisées sont :

- s : singulet
- d : doublet
- dd : doublet dédoublé
- dt : doublet triplé
- t : triplet
- td : triplet dédoublé
- quad : quadruplet
- quint : quintuplet
- m : multiplet

Les spectres de masse sont enregistrés sur un spectromètre TSQ 7000.

Les contrôles GC ont été effectués sur une colonne HPS-J&W Scientific 0.53 x 15 m avec un chromatographe GC Agilent 4890 à détection par ionisation de flamme (FID).

Les contrôles par HPLC ont été effectués sur des colonnes Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm 2.1 x 30 mm sur des HPLC 1200 Agilent avec détecteur à barrettes de diodes (DAD).

SFC : Les analyses de pureté énantiomèrique sont réalisées sur un UPC2 (Waters).

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de silice MERCK 60F-254.

Les chromatographies ont été effectuées avec un gel de silice MERCK 60 (0.040-0.063 mm) ou avec des colonnes de silice prépackées Interchim ou Grace.

Les séparations en phase inverse ont été réalisées sur des colonnes Interchim FHP RP C18 15 µm 275 x 60 mm avec détéction UV.

Les filtrations ont été effectuées sur des filtres de type GVHP (0.22 µm) Millipore pour les phases organiques et sur des filtres de la marque Whatman GF/A cat. No1820-070 pour les phases aqueuses.

Préparation des composés de l'invention

Préparation des précurseurs isoquinoléines

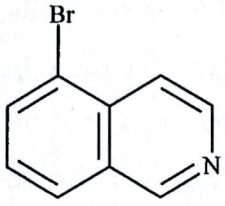
Protocole I : Préparation d'intermédiaires 5-halo-isoquinoléines

Les intermédiaires suivants ont été préparés par bromation des isoquinoléines commerciales selon le protocole décrit par Brown, W. D. ; Gouliaev, A. H., *Synthesis*, **2002**, *1*, 83-86 et *Organic Syntheses*, **2004**, *81*, 98-104.

Intermédiaire 2 :

RMN ^{1}H (300MHz-DMSO-d_6): δ 9,40 (s,1H), 8,70 (d,1H), 8,22 (d,1H), 8,18 (d,1H), 7,93 (d,1H), 7,65 (t,1H).

IR (cm^{-1}): 1621-1579, 819-629;



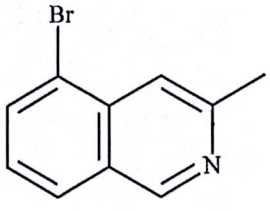
2

Intermédiaire 290 :

RMN ^{1}H (400MHz-$CDCl_3$): δ 9,15 (s, 1H), 7,90 (2d, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 2,75 (s, 3H)

IR (cm^{-1}): 1621-1584, 666

GC-EI (70 eV): M+. = 221.

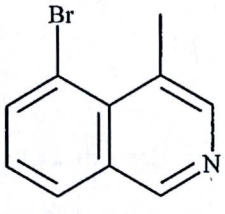


290

Intermédiaire 299 :

RMN ^{1}H (400MHz-DMSO-d_6): δ 9,30 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 2,95 (s, 3H)

IR (cm^{-1}): 1609-1579



299

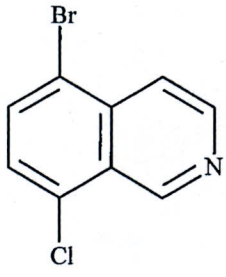
L'intermédiaire **754** a été préparé à partir de l'intermédiaire **2** selon le protocole suivant :

A une solution d'H_2SO_4 concentré (48 mL) à température ambiante est ajouté l'intermédiaire **2** (10 g, 48 mmoles), puis du *N*-chlorosuccinimide (25 g, 187 mmoles). Le

mélange est chauffé à 80°C pendant 5 jours. Le milieu réactionnel est versé sur un mélange glace/eau (33 g/300 mL) puis une solution de NH_4OH 28% est ajoutée jusqu'à pH 8. Le précipité formé est filtré, puis dissous dans de l'AcOEt, la phase organique est séchée sur $MgSO_4$, la concentration sous vide conduit à l'obtention de l'intermédiaire **754** sous forme d'un solide beige (11 g) qui peut être utilisé sans traitement supplémentaire dans l'étape suivante.

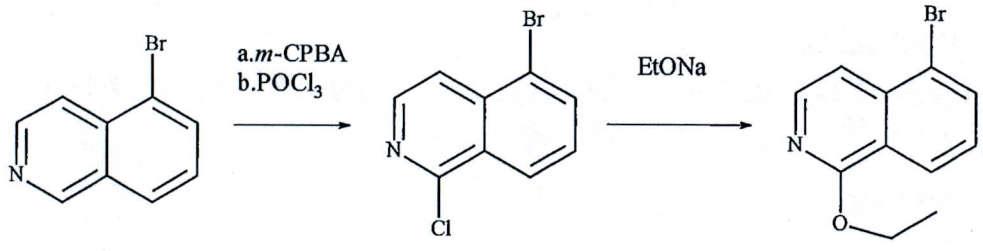
RMN ^{1}H (300MHz-DMSO-d_6): δ 9,60 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (d, 1H);

IR (cm^{-1}): 1607, 1568, 830, 631.



754

Protocole II : Préparation de dérivés 5-halo-1-alkoxyisoquinoléine



2 **123** **124**

Intermédiaire 123 :

A une solution de **2** (60 g, 288 mmoles) dans du chlorure de méthylène (1,5 L) sont ajoutés (75 g, 436 mmoles) de *m*-CPBA à 75 %. Le mélange est chauffé à 40°C pendant 20 heures. Après contrôle HPLC et retour à température ambiante, 75 g de sodium thiosulfate sont ajoutés en 10 minutes, puis 300 mL d'eau. L'ensemble est décanté, la phase organique est lavée par une solution de soude 1N, la phase organique est séchée par passage sur $MgSO_4$. L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention d'un solide blanc (42 g) qui est

utilisé sans traitement supplémentaire dans l'étape suivante. Une solution de l'intermédiaire formé (37 g, 165 mmoles) dans du chlorure de méthylène (900 mL) et du $POCl_3$ (37 mL) est agité 18 heures à 45°C. Après contrôle HPLC et/ou GC le mélange réactionnel est concentré sous vide. Le résidu est traité avec précaution par de l'eau, la phase aqueuse est extraite par du chlorure de méthylène. La phase organique est lavée avec précaution par une solution de $NaHCO_3$ saturée, puis par une solution aqueuse saturée en NaCl. L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention de l'intermédiaire **123** (33 g) sous la forme d'un solide beige qui peut être utilisé sans traitement supplémentaire dans l'étape suivante.

RMN ^{1}H (400MHz-$CDCl_3$): δ 8,35 (2d, 2H), 8,00 (2d, 2H), 7,55 (t, 1H)

GC-EI (70 eV): M+. = 241

Intermédiaire 124 :

A une solution d'éthylate de sodium, préparée par ajout de sodium (10,3 g) dans de l'éthanol (323 mL), est ajouté l'intermédiaire **123** par portions (15 g, 62 mmoles). Le mélange est chauffé pendant 2 heures. Après contrôle HPLC et retour à température ambiante, le milieu réactionnel est coulé sur un mélange d'eau et de glace (3 kg): le produit précipite. La filtration du solide conduit à l'obtention d'un solide qui par recristallisation dans de l'acétonitrile conduit à l'obtention de l'intermédiaire **124** (8,06 g).

RMN ^{1}H (400MHz-DMSO-d_6): δ 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,55 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H)

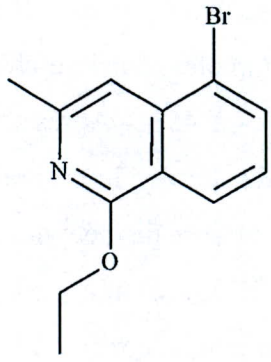
GC-EI (70 eV): $M^{+\cdot}$ = 251

Cette procédure a été utilisée pour préparer les intermédiaires **293** et **302**.

Intermédiaire 293 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **290** selon le **protocole II**

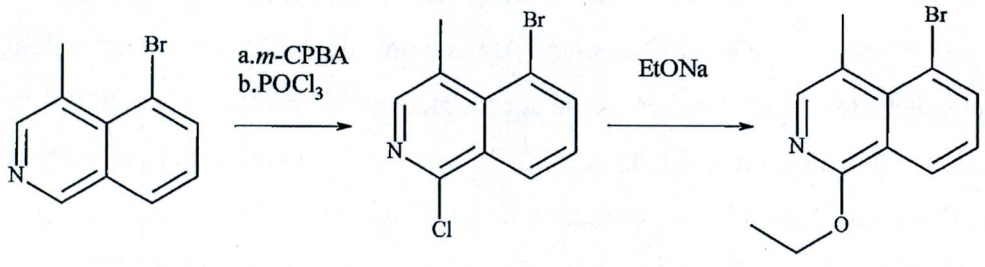
RMN ^{1}H (400MHz-DMSO-d_6): δ 8,20 (td, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 4,55 (quad, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,50 (t, 3H)



293

Intermédiaire 302 :

Obtenu à partir de **299** selon le **protocole II**



299 **301** **302**

Intermédiaire 301 :

RMN ^{1}H (400/500 MHz, dmso-d6): δ 8.29 (d, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.66 (m, 1 H), 2.94 (s, 3 H).

IR (cm^{-1}): 1603.

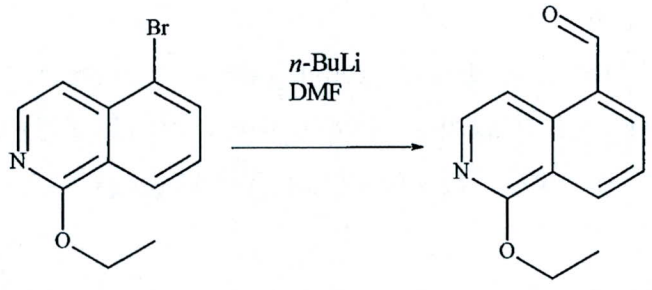
GC-EI (70 eV): M+. = 254.9

Intermédiaire 302 :

RMN ^{1}H (400MHz-DMSO-d_6): δ 8,30 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,90 (s large, 1H), 7,50 (t, 1H), 4,50 (quad, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,40 (t, 3H)

Protocole III : Préparation d'intermédiaires isoquinoléine carbonylés selon une réaction d'échange halogène métal suivie d'une formylation.

A titre d'exemple la synthèse de l'intermédiaire **125** est décrite ci après :



124 **125**

Intermédiaire 125 :

Une solution de l'intermédiaire **124** (21 g, 84 mmoles) dans du THF (106 mL) est ajoutée en 35 minutes sur une solution de *n*-BuLi 2,5N dans l'hexane (67 mL, 168mmoles) préalablement introduite dans un mélange THF/éther éthylique (270 mL/270 mL) à -78°C. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à -78 C, puis une solution de DMF (10mL) dans du THF (30mL) préalablement refroidie à -70 C est alors cannulée sur le milieu en 5min. Le mélange réactionnel est agité pendant 35 minutes. Addition de 73 mL d'éthanol, puis 73 mL d'une solution aqueuse saturée en NH_4Cl. Retour à température ambiante. La phase aqueuse est extraite par de l'éther éthylique, séchée sur $MgSO_4$ et l'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention d'un solide jaune qui purifié sur gel de silice (éluant AcOEt/chlorure de méthylène 10/90). L'intermédiaire **125** (9 g) est obtenu sous forme d'un solide jaune.

RMN ^{1}H (400MHz ; DMSO-d_6): δ 10,41 (s, 1H), 8,53 (ddd, 1H), 8,44 (dd,1H), 8,41 (dd,1H), 8,19 (d,1H), 7,85 (dd,1H), 4,55 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H).

IR (cm^{-1}): 1691.

Ce protocole a été utilisé pour préparer les intermédiaires du tableau ci-dessous :

172

Int.	Issu de	Nomenclature Description analytique
3	2	**isoquinoléine-5-carbaldéhyde** **RMN ^{1}H** (300MHz ; DMSO-d_6): δ 10,50 (s, 1H), 9,50 (d, 1H), 8,90 (d,1H), 8,70 (d,1H), 8,50 (t et d,1H), 7,95 (dd,1H) **IR (cm^{-1})**: 1693-1679
294	293	**1-éthoxy-3-méthyl-isoquinoléine-5-carbaldéhyde** **RMN ^{1}H** (400MHz ; DMSO-d_6): δ 10,37 (s, 1H), 8,46 (d,1H), 8,34 (d,1H), 8,30 (s,1H), 7,73 (dd,1H), 4,53 (quad, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,45 (t, 3H) **IR (cm^{-1})**: 1684
303	302	**1-éthoxy-4-méthyl-isoquinoléine-5-carbaldéhyde** **RMN ^{1}H** (400MHz ; DMSO-d_6): δ 10,90 (s, 1H), 8,50 (dd,1H), 8,20 (dd,1H), 8,00 (s,1H), 7,75 (t,1H), 4,50 (quad, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,45 (t, 3H) **IR (cm^{-1})**: 1677
321	299	**4-méthyl-isoquinoléine-5-carbaldéhyde** **RMN ^{1}H** (400MHz ; DMSO-d_6): δ 10,90 (s, 1H), 9,20 (s,1H), 8,50 (s,1H), 8,25-8,20 (2d, 2H), 7,70 (t,1H), 2,80 (s, 3H)
755	754	**8-chloroisoquinoléine-5-carbaldéhyde** **RMN ^{1}H** (400MHz ; DMSO-d_6): δ 10,50 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,10 (d 1H) **IR (cm^{-1})**: 1679

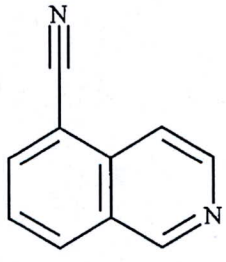
Protocole IV: Préparation de l'intermédiaire 655

Intermédiaire 653 :

A une solution (dégazée à l'azote) de l'intermédiaire **2** (45 g, 216 mmoles) dans le DMF (450 mL) sont ajoutés du $Zn(CN)_2$ (30 g) et du $Pd(PPh_3)_4$ (9,8 g), le mélange est chauffé à 100°C pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est repris par de l'AcOEt (200 mL) et de l'eau (2 L), le mélange est amené à pH>8 par ajout d'une solution aqueuse de NaOH 20%. Après ajout d'AcOEt (200 mL) la phase organique est recupérée par décantation, filtrée sur Celite®, lavée par une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchée sur $MgSO_4$ avant d'être concentrée sous vide. Le solide est broyé et séché sous vide, repris par une solution aqueuse d'HCl 1N (1 L) et la phase aqueuse acide est lavée par de l'AcOEt, puis traitée par une solution aqueuse de NaOH 20%, le précipité formé est collecté et dissous dans du chlorure de méthylène. La solution est séchée sur $MgSO_4$, et l'évaporation sous vide conduit à l'intermédiaire **653** sous forme d'un solide beige (24 g).

RMN ^{1}H (400MHz; DMSO-d_6): δ 9,53 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,87 (t, 1H)

IR (cm^{-1}): 2226.



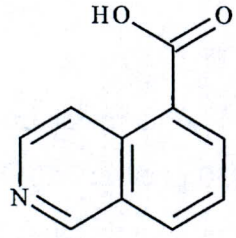
653

Intermédiaire 654 :

A une solution d'HCl 37% (137 mL) est ajouté l'intermédiaire **653** et le mélange est chauffé au reflux pendant 20h. Après retour à température ambiante, le précipité est collecté sur fritté, lavé par de l'acétone et séché à l'étuve à 50°C sous vide (10^{-2} mbar). Le chlorhydrate de l'intermédiaire **654** est obtenu sous forme d'un solide blanc (33 g) utilisé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

RMN ^{1}H (300MHz; DMSO-d_6): δ 10,00 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,00 (m, 3H), 8,10 (t, 1H)

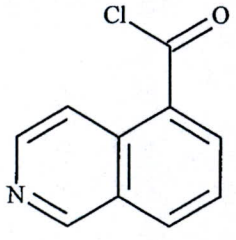
IR (cm^{-1}): 1695, 1214



654

Intermédiaire 655 :

L'intermédiaire **654** (20 g, 95mmoles) est ajouté avec précaution à du chlorure de thionyle (200 mL). Le mélange est chauffé pendant 15 heures à 80°C. Après retour à température ambiante, le mélange est filtré, la concentration sous vide (avec précaution) du filtrat conduit au chlorhydrate de **655** sous la forme d'un solide marron qui est utilisé rapidement dans l'étape de substitution électrophile aromatique (**Protocole XXIII**). Le produit peut être analysé sous sa forme ester méthylique (par dérivation avec du méthanol)

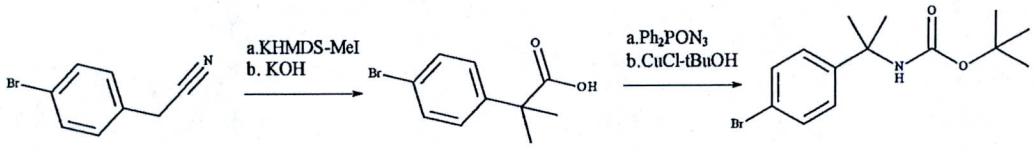


655

Préparation des précurseurs phényles – protocoles généraux

Protocole V : Préparation d'intermédiaires aminés à partir d'intermédiaires phénylacétonitriles

A titre d'exemple, la synthèse de l'intermédiaire **601** est décrite ci après :



599 **601**

Intermédiaire 599 :

Etape 1

A une solution de KHMDS (50 g) dans le THF (300 mL) refroidie à 0°C est ajouté lentement une solution de (4-bromophényl)acétonitrile commercial (16 g, 81mmoles) dans le THF (90 mL) en maintenant une température inférieure à 3°C. Le mélange est agité 40 minutes à 0°C puis de l'iodure de méthyle (11,7 mL) est ajouté en 50 minutes avec une température inférieure à 8°C. Le milieu est agité à température ambiante pendant 20 heures, puis versé avec precaution sur de l'eau glacée (1,5 L). La phase aqueuse est extraite à l'Et_2O, la phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée et concentrée sous vide. Le residu est chromatographié sur gel de silice (éluant CH_2Cl_2/Cyclohexane (60/40)). L'intermédiaire attendu (13 g) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,52 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 1,75 (s, 6H)

IR (cm^{-1}): 2237

Etape 2

Une solution de l'intermédiaire obtenu ci-dessus (5 g, 22mmoles) et de KOH (2,4 g) dans un mélange d'éthanol (25 mL) et d'eau (7,5 mL) est chauffée au reflux pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous vide et le résidu est repris par de l'éther éthylique (100 mL) et de l'eau (60 mL). La phase aqueuse (exempte de solvant organique) est refroidie à 10°C, puis acidifiée par une solution d'HCl à 37%. Le précipité formé est

collecté sur fritté et séché sous vide. L'intermédiaire **599** (5,3 g) est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ 9,00-8,00 (1H), 7,75 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 1,60 (s, 6H)

IR (cm^{-1}): 3347-2235, 1697

Intermédiaire 601 :

Etape 1

A une solution de l'intermédiaire **599** (2,6 g, 10,7mmoles) dans du toluène (60 mL) sont ajoutés de la NEt_3 (1,6 mL) et du PhO_2PON_3 (2,3 mL). Le milieu résultant est chauffé au reflux 20 heures Après retour à température ambiante, une solution aqueuse de $NaHCO_3$ saturée est ajoutée. La phase organique est extraite à l'Et_2O, lavée par une solution aqueuse de NaCl saturée, séchée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant CH_2Cl_2/Cyclohexane (50/50)). L'intermédiaire attendu (1,8 g) est obtenu sous forme d'une huile incolore.

RMN ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,50 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 1,70 (s, 6H)

IR (cm^{-1}): 2248

Etape 2

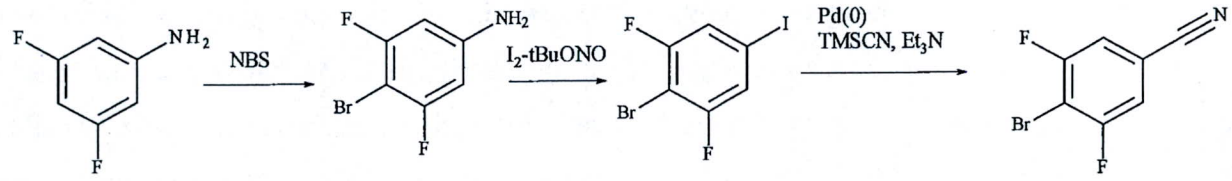
A un mélange de *tert*-butanol (3,5 mL) et de CuCl (0,74 g) dans le DMF (30 mL) est ajoutée une solution de l'intermédiaire obtenu ci-dessus (1,8 g, 7,5mmoles) dans DMF (10 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est extrait à l'Et_2O. La phase organique est lavée par une solution saturée en NaCl, séchée et concentrée sous vide. Le residu est chromatographié sur gel de silice (éluant CH_2Cl_2/AcOEt (100/0 à 95/5)). L'intermédiaire **601** (1,2 g) est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

RMN ^{1}H (300 MHz; $CDCl_3$)**:** δ 7,45 (d, 2H); 7,30 (d, 2H) ; 4,90 (m, 1H) ; 1,60 (s, 6H) ; 1,35 (s large, 9H)

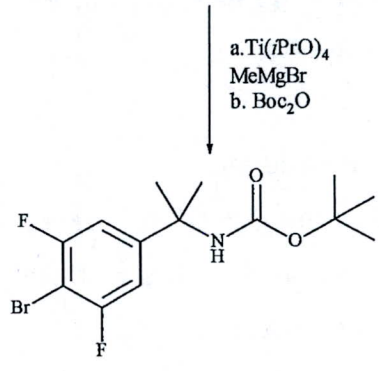
IR (cm^{-1}) : 3265 ; 1698

Protocole VI : Préparation d'intermédiaires aminés protégés à partir d'intermédiaires benzonitriles

A titre d'exemple la synthèse de l'intermédiaire **158** (*tert*-butyl [2-(4-bromo-3,5-difluorophényl)propan-2-yl]carbamate) est décrite ci après :



67 **155** **156**



158

Intermédiaire 67 :

2-bromo-1,3-difluoro-5-aniline

A une solution de 3,5-difluoronaniline commerciale (100 g, 770 mmoles) dans le DMF (310 mL), est ajoutée une solution de *N*-bromosuccinimide (140 g, 786 mmoles) dans le DMF (310 mL) en 40 minutes. La solution résultante est agitée à température ambiante pendant 1 heure 30. L'ensemble est transféré sur 8 L d'eau, ce qui provoque la précipitation de l'intermédiaire désiré. Le solide est filtré sur fritté, puis rincé abondamment avec de l'eau. Le solide obtenu est séché à l'air 48 heures : 148 g de l'intermédiaire attendu sous forme d'un solide blanc sont obtenus, et utilisés sans traitement supplémentaire dans l'étape suivante.

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 6,3 (2d, 2H), 3,90 (m, 2H)

IR (cm^{-1}): 3479-3392;

Intermédiaire 155 :

2-bromo-1,3-difluoro-5-iodobenzène

Le diiode (365,48 g ; 1.44 moles) ainsi que le *tert*-butyl nitrite (85 mL) sont mis en solution dans de l'acétonitrile (320 mL). Une solution de l'intermédiaire obtenu ci-dessus (100 g ; 0,48 mole) dans l'acétonitrile (210 mL) est additionnée lentement au milieu réactionnel (Tmax : 35°C). Le mélange est agité à température ambiante pendant 50 minutes. Une solution aqueuse de $Na_2S_2O_3$ est ensuite additionnée jusqu'à décoloration du milieu réactionnel. La phase aqueuse est ensuite extraite par Et_2O, puis séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (dépôt solide (100 % cyclohexane)). L'intermédiaire **155** (143 g) est obtenu sous forme d'un solide jaune.

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,72 (d, 2H)

IR (cm^{-1}): 3080

Intermédiaire 156 :

4-bromo-3,5-difluorobenzonitrile

A une solution de l'intermédiaire **155** (10 g, 31 mmoles) dans de la triéthylamine (63 mL), sont ajoutés du TMSCN (6,2 mL), puis du $Pd(PPh_3)_4$ (1,8 g). Le mélange réactionnel est porté à 80°C, 1,8 g de $Pd(PPh_3)_4$ sont ajoutés à nouveau. La solution se colore et un précipité se forme. Après contrôle GC, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante puis 50 mL de toluène sont ajoutés. Le mélange est filtré, le filtre est rincé 2 fois par 50 mL de toluène. Le filtrat est traité par 300 mL d'HCl 1N, puis une solution aqueuse saturée en NaCl. L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention de 19 g d'un solide. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (dépôt solide (100 % cyclohexane)). L'intermédiaire **156** (5,6 g) est obtenu sous forme d'un solide jaune.

RMN ^{1}H (300MHz, DMSO-d_6): δ 7,98 (m, 2H)

IR (cm^{-1}): 2236, 1032; **GC-EI** (70 eV): 216,9

Intermédiaire 158 :

Etape 1

A une solution de l'intermédiaire **156** (13,6 g, 62 mmoles) dans l'éther éthylique (330 mL) est ajouté du CH_3MgBr (3M dans l'Et_2O) (65 mL, 195 mmoles). Le mélange est agité 35 minutes à température ambiante puis du $Ti(OiPr)_4$ (19 mL, 64 mmoles) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité la nuit à température ambiante, puis traité avec précaution par une solution aqueuse de NaOH 20% (50 mL). Le mélange a été décanté en présence d'AcOEt et d'une solution aqueuse saturée en NaCl, la phase organique est séchée sur $MgSO_4$, puis concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur silice (éluant CH_2Cl_2/EtOH (100/0 à 95/05)). L'intermédiaire **157** attendu (6,2 g) est obtenu sous forme d'une huile

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,41 (d, 2H), 2,0 (s large, 2H), 1,34 (s, 6H)

IR (cm^{-1}): 3375-3288, 1021.

Etape 2

A une solution de l'intermédiaire obtenu ci-dessus (4,2 g, 16,8 mmoles) dans le chlorure de méthylène (80 mL) est ajouté avec précaution du di-*tert*-butyl-dicarbonate (3,56 g, 16,3 mmoles). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 jours avant d'être traité par une solution d'HCl 1N. La phase organique est séchée, puis concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice en utilisant un mélange éluant CH_2Cl_2/Cyclohexane (50/50 à 100/0). L'intermédiaire **158** (4,3 g) est obtenu sous forme d'un solide amorphe.

RMN ^{1}H (300 MHz ; DMSO-d_6) **:** δ 7,13 (d, 2H) ; 6,85 (m, 1H) ; 1,50 (s, 6H) ; 1,30 (s, 9H)

IR (cm^{-1}) : 3318 ; 1683

Protocole VII : Préparation des cétones par réaction de Sandmeyer

A titre d'exemple la synthèse de l'intermédiaire **681** est décrite ci après :

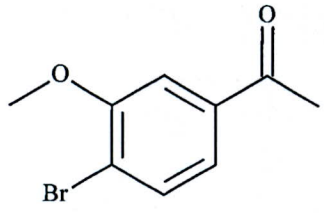
Intermédiaire 681 :

A un mélange de 4-bromo-3-méthoxyaniline commerciale (10,2 g, 50,6 mmoles) dans HCl_{cc}/H_2O (11/25 mL) préalablement refoidi à -5°C est ajouté par portions du $NaNO_2$

(3,48 g). Le milieu réactionnel est agité 1h à 0°C, avant d'être transferé sur un mélange d'acetaldoxime (6,02 g), de $CuSO_4$ (2,52 g), d'AcONa.$3H_2O$ (36,64 g) dans de l'eau (20,5 mL) à 0°C. Le mélange résultant est agité entre 0°C et 10°C pendant 2h puis de l'HCl à 37% (23 mL) est ajouté et le milieu porté au reflux 2 heures. Après retour à température ambiante, le mélange est extrait à l'heptane, la phase organique est séchée sur $MgSO_4$. L'évaporation de la phase organique sous vide conduit à l'obtention d'un résidu qui est chromatographié sur gel de silice (éluant CH_2Cl_2/Cyclohexane (50/50 à 90/10)). L'intermédiaire **681** (5,9 g) est obtenu sous forme d'un solide amorphe.

RMN ^{1}H (400 MHz ; $CDCl_3$) **:** δ 7,55 (d, 1H) ; 7,50 (d, 1H) ; 7,40 (dd, 1H) ; 3,95 (s, 3H) ; 2,60 (s, 3H)

IR (cm^{-1}) : 1681



681

<u>Protocole VIII : Obtention des cétones par réaction d'un magnésien sur des benzonitriles</u>

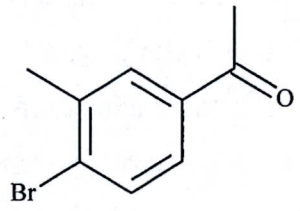
A titre d'exemple la synthèse de l'intermédiaire **9** est décrite ci après :

Intermédiaire 9 :

A température ambiante, de l'iodure de méthyl magnésium (3 M dans l'éther diéthylique) (17 mL, 51 mmoles est ajouté goutte à goutte à une solution de 4-bromo-3-méthyl benzonitrile commercial (10 g, 51 mmoles) dans l'éther diéthylique (100 mL)). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 16 heures. Après retour à température ambiante, 60 mL d'acide chlorhydrique 6N sont ajoutés, le milieu est ensuite chauffé au reflux pendant 6 heures. Après refroidissement, les phases aqueuse et organiques sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec 40 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (2 x 40 mL), séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous pression réduite. 4,5 g de l'intermédaire **9** sont obtenus sous forme d'une huile marron.

RMN ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,80 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,45 (s, 3H)

IR (cm^{-1}) : 1681



9

Protocole IX : Obtention des cétones par réaction de Weinreb

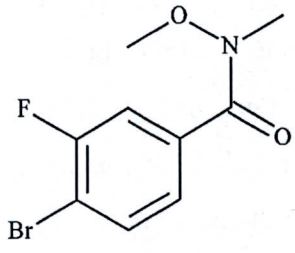
A titre d'exemple la synthèse de l'intermédiaire **37** est décrite ci après :

Intermédiaire 36 :

A une suspension de l'acide 4-bromo-3-fluoro-benzoïque commercial (5 g, 22,8 mmoles) dans du chlorure de méthylène (70 mL) sont ajoutés du DMF (0,1 mL), puis du chlorure d'oxalyle (2,1 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 4 heures, puis il est concentré sous vide. Au résidu repris par du chlorure de méthylène (220 mL) est ajouté du chlorhydrate de N-méthyl-méthoxylamine, le mélange est refroidi à 5°C et de la pyridine est ajoutée (4 mL). Le milieu a été agité 2 heures, puis lavé par une solution aqueuse d'HCl 2N, la phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous vide. L'intermédiaire **36** est obtenu sous forme d'un solide (5,4 g).

RMN ^{1}H (300MHz, DMSO-d_6): δ 7,85 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,29 (s, 3H)

IR (cm^{-1}) : 1657



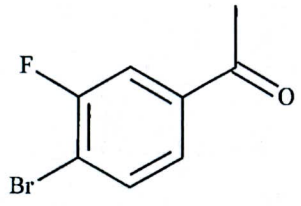
36

Intermédiaire 37 :

A -70°C, l'intermédiaire **36** (5,4 g, 20,6 mmoles) en solution dans du THF (75 mL) est traité par une solution de bromure de méthyl magnésium (3 M dans l'éther diéthylique) (8,1 mL, 24 mmoles). Le millieu est agité avec retour à température ambiante pendant 3 heures avant d'être versé sur une solution aqueuse d'HCl 1N à 0°C. Le produit est extrait par de l'AcOEt, la phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous vide. L'intermédiaire **37** est obtenu sous forme d'un solide (3,6 g).

RMN ^{1}H (300 MHz ; $CDCl_3$): δ 7,7-7,6 (m, 3H), 2,58 (s,3H)

IR (cm^{-1}) : 1679



37

Protocole X : Obtention des cétones par réaction de Stille

A titre d'exemple la synthèse du composé **61** est décrite ci après :

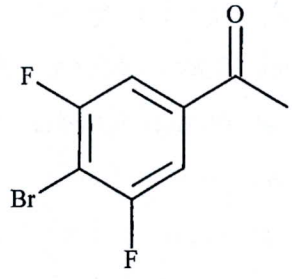
Intermédiaire 61 :

A une solution dégazée à l'azote de 44 g (137 mmoles, 1 éq.) de l'intermédiaire **155** dans 1,7 L de DMF, sont ajoutés du tri-butyl-(1-éthoxyvinyl)étain (65 mL, 179 mmoles), puis du $PdCl_2(PPh_3)_2$ (13 g, 0,18 mmoles). Le mélange est chauffé à 80°C jusqu'à disparition de l'intermédiaire de départ (suivi GC). Après retour à température ambiante le mélange réactionnel est décanté avec 3 L d'eau et 1 L d'Et_2O. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, puis concentrée. Le résidu ainsi obtenu repris dans 300 mL de THF est agité 1 heure en présence d'une solution aqueuse d'HCl 1N (100 mL). Le milieu est alors décanté en présence de 1 L d'Et_2O, la phase organique est séchée par sur $MgSO_4$. L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention de 56 g d'une huile. Cette huile est chromatographiée sur gel de silice (cyclohexane/chlorure de méthylène 80/20 à 50/50).

L'intermédiaire **61** (27 g) est obtenu sous forme d'un solide beige qui est utilisé sans traitement supplémentaire dans l'étape suivante

RMN ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,50 (d, 2H), 2,60 (s, 3H)

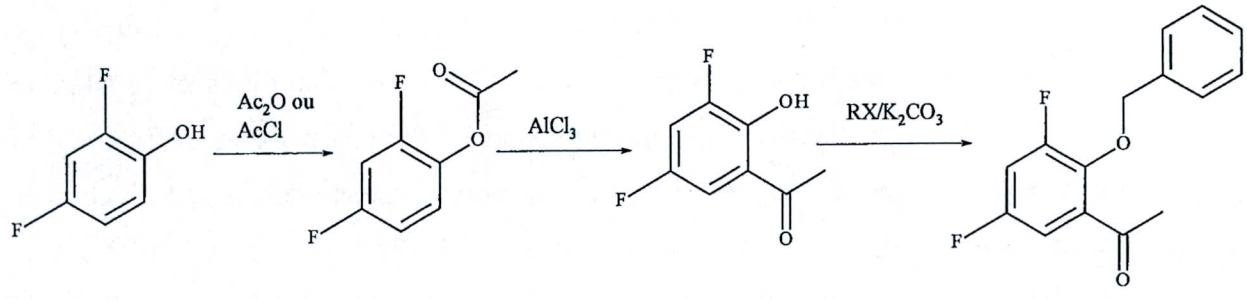
IR (cm^{-1}): 1694



61

Protocole XI : Obtention des cétones par réarrangement de Fries

A titre d'exemple la synthèse de l'intermédiaire **547** est décrite ci après :



362 **363** **547**

Intermédiaire 362 :

A un mélange de 2,4-difluorophénol commercial (15 g, 115 mmoles) et de pyridine (10,2 mL) dans du chlorure de méthylène (156 mL) est ajouté du chlorure d'acétyle (8,6 mL) en maintenant une température inférieure à 30°C. Le mélange résultant (formation d'un précipité) est agité 1 heure à température ambiante avant d'être hydrolysé. Le milieu est décanté, la phase organique est lavée successivement par une solution aqueuse d'HCl 1N, une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$ puis séchée sur $MgSO_4$. L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention de l'intermédiaire **362** sous forme d'une huile (19,4 g) qui est utilisée dans l'étape suivante.

RMN ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,10 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 2,30 (s, 3H)
IR (cm^{-1}) : 1770

Intermédiaire 363 :

Un mélange de l'intermédiaire **362** (2 g, 11,6 mmoles) et d'$AlCl_3$ (2,8 g) est chauffé sous argon à 150°C pendant 30 minutes. Après retour à température ambiante, sont ajoutées avec précaution de la glace puis une solution aqueuse d'HCl 1N. Le milieu est décanté en présence de toluène, la phase organique est lavée à l'eau puis par une solution aqueuse saturée en NaCl. Après séchage, l'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention de l'intermédiaire **363** sous forme d'un solide (1,5 g).

RMN ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ 12,00 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 2,65 (s, 3H)
IR (cm^{-1}) : 1651

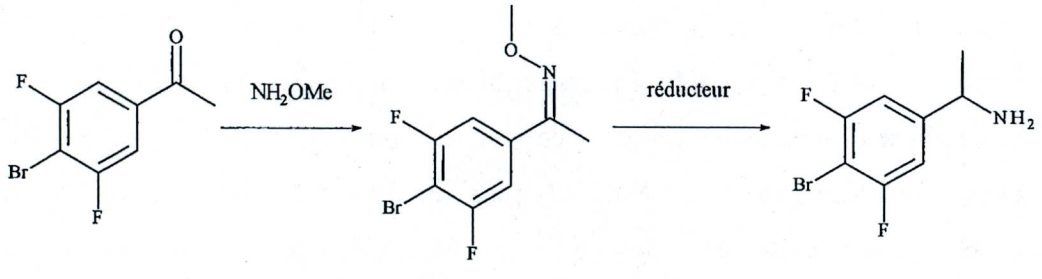
Intermédiaire 547 :

A une solution de l'intermédiaire **363** (15 g, 87 mmoles) dans l'acétone (150 mL) est ajouté du K_2CO_3 (24 g) puis du bromure de benzyle (10,8 mL, 91 mmoles). Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 heures. Les sels sont filtrés et le filtrat est évaporé. Le résidu est repris par de l'Et_2O puis lavé à l'eau et par une solution aqueuse saturée en NaCl. Après séchage sur $MgSO_4$, l'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention de l'intermédiaire **547** sous forme d'une huile (22,5 g).

RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ 7,40 (m, 5H), 7,15 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,50 (s, 3H)
IR (cm^{-1}) : 1687

<u>Protocole XII : Transformation des cétones en amines racémiques</u>

A titre d'exemple la synthèse de l'intermédiaire **48** est décrite ci après :



61 **62** **48**

Intermédiaire 62 :

A un mélange de 26 g (110 mmoles) de l'intermédiaire **61** dans 53 mL d'éthanol, sont ajoutés 107 mL d'eau, 11,8 g (141 mmoles) de chlorhydrate de méthoxylamine et 11,8 g (142 mmoles) d'acétate de sodium. Le mélange est chauffé 3 heures à 70°C. Le milieu est ramené à température ambiante, puis extrait par de l'AcOEt (0,5 L) en présence d'une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$. L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention de 27,7 g du mélange d'oximes **62** sous forme d'un solide marron clair, qui est utilisé sans traitement supplémentaire dans l'étape suivante.

IR (cm^{-1}) : 1025

Intermédiaire 48 :

A température ambiante, 210 mL (210 mmoles, 2 éq.) d'une solution de BH_3.THF 1M dans le THF sont ajoutés en 10 minutes à une solution de 27 g (105 mmoles, 1 éq.) du mélange d'oximes **62** dans 114 mL de THF. La solution obtenue est chauffée à 70°C pendant 2 h 30. Après contrôle HPLC le milieu est ramené à température ambiante. Une solution 2N d'HCl dans l'éther (2 éq.) est ajoutée au milieu avec précaution. Le mélange est chauffé 1 h à 40°C. La filtration du solide conduit à l'obtention de 11,8 g du chlorhydrate de l'intermédiaire **48**.

RMN ^{1}H (400MHz ; DMSO-d_6): δ 8,65 (m, 3H), 7,53 (d, 2H), 4,46 (quad, 1H), 1,51 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3200-2500

Cette procédure est utilisée pour préparer les amines racémiques sous la forme de chlorhydrates ou de bases libres.

<u>Protocole XIIb : procédé alternatif de transformation des cétones en amines racémiques</u>

A titre d'exemple, la synthèse de l'intermédiaire **341** est décrite ci dessous:

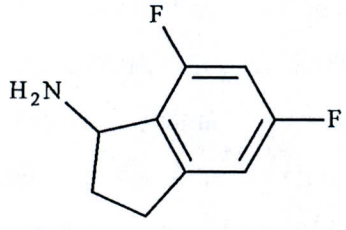
Intermédiaire 341 :

A une solution de la 5,7-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-one commerciale (6 g, 35 mmoles) dans la pyridine (60 mL) à température ambiante, est ajouté du chlorhydrate de méthoxylamine (3,0 g, 37 mmoles). Le mélange réactionnel est agité 20 heures à température ambiante. La pyridine est évaporée sous vide, le résidu est agité dans l'eau (30 mL) pendant 1 heure, puis collecté sur fritté. Le solide est rincé à l'eau puis séché sous vide à 50°C. L'intermédiaire oxime est obtenu sous forme d'un solide blanc (6,5 g) qui est ensuite réduit en intermédiaire **341** selon le procédé décrit pour l'intermédiaire **48**.

RMN ^{1}H (300MHz ; DMSO-d_6): δ 7,10 (m, 2H), 6,50 (m, 3H), 4,80 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,15 (m, 1H)

RMN ^{19}F: -107,6, -110,8 (quad et dd, 2F)

IR (cm^{-1}): 3380-2500



341

<u>Protocole XIII : Transformations des cétones en intermédiaires *tert*-butanesulfinyl amines chirales</u>

Référence bibliographique: John T. Colyer, Neil G. Andersen,* Jason S. Tedrow, Troy S. Soukup, et Margaret M. Faul. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6859-6862

A titre d'exemple la synthèse de l'intermédiaire **286** est décrite ci après :

Intermédiaire 286 :

A une solution de 1-(3,5-difluorophényl)éthanone commerciale (20 g, 120 mmoles) dans du THF (332 mL) sont ajoutés successivement du $Ti(OEt)_4$ (34 mL, 163 mmoles) puis du (*R*)-(+)-2-méthyl-2-propanesulfinamide (14,5 g, 119 mmoles). Le milieu est chauffé 24 heures à 70°C. Le milieu refroidi à –40°C est transféré par cannulation sur une suspension

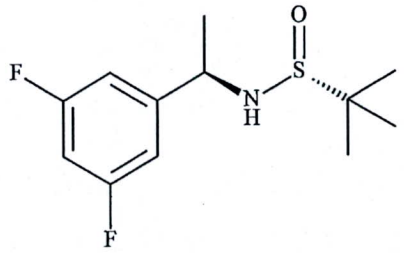
de $NaBH_4$ (18,1 g; 374 mmoles) dans du THF (220 mL). Le milieu réactionnel à température ambiante, est traité avec précaution par du méthanol (56 mL), puis dilué par de l'AcOEt (300 mL) et une solution aqueuse de NaCl (700 mL). Le mélange résultant est filtré sur de la Célite®, qui est rincée par du THF et de l'AcOEt. Le filtrat est décanté, la phase organique est séchée sur $MgSO_4$. L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention d'un solide blanc, qui est purifié sur gel de silice en utilisant un gradient d'élution AcOEt/chlorure de méthylène 0/100 à 40/60. Le diastéréoisomère **286** (18 g) est isolé sous la forme d'un solide blanc.

RMN ^{1}H (400MHz; DMSO-d_6): δ 7,15 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,38 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3146, 1043

GC-EI (70 eV): $M^{+\cdot}$= 261,1

Pureté diastéréoisomèrique : de>99%



286

Protocole XIIIb : Méthode alternative pour la préparation des intermédiaires *tert*-butanesulfinyl amines chiraux

La préparation des intermédiaires *tert*-butanesulfinyl amines chiraux peut être décomposée selon la séquence décrite pour l'intermédiaire **331**.

Intermédiaire 330 :

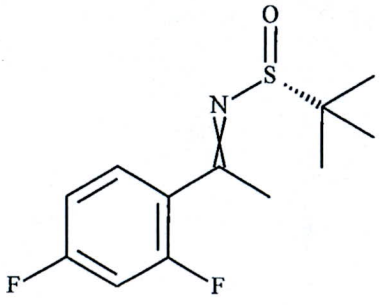
A une solution de 1-(2,4-difluorophényl)éthanone commerciale (4 g, 25,6 mmoles) dans 80 mL de THF sont ajoutés successivement du $Ti(OEt)_4$ (13,1 g, 46 mmoles) puis du (*R*)-(+)-2-méthyl-2-propane sulfinamide (3,1 g, 25 mmoles). Le milieu est chauffé 24 heures à 70°C. Le milieu réactionnel refroidi vers 15°C est versé sur une solution aqueuse saturée en NaCl puis de l'acétate d'éthyle est ajouté. Après agitation (30 minutes) le mélange est

filtré sur Célite®, lavé par 2 fois 80 mL d'acétate d'éthyle. Le filtrat est décanté, la phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée à sec. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur silice (éluant : CH_2Cl_2/AcOEt : 95/5). L'intermédiaire **330** (5,2 g) est obtenu sous la forme d'un liquide jaune.

RMN ^{1}H (400MHz; DMSO-d_6): δ 7,80 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,20 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 1603, 1080

GC-EI (70 eV): $M^{+\cdot}$= 259,1



330

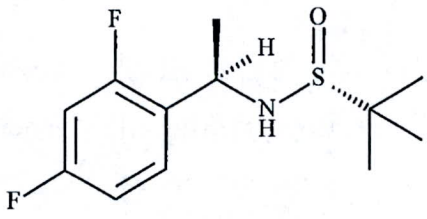
Intermédiaire 331 :

A une solution de l'intermédiaire **330** (2,5 g, 9,64 mmoles) dans 50 mL de THF et refroidie à -60°C est ajouté du $NaBH_4$ (366 mg, 9,64 mmoles). Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est traité avec précaution par du méthanol puis concentré sous vide. Le résidu est repris à l'eau et extrait à l'éther. La phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée de NaCl, puis séchée sur $MgSO_4$. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur silice (éluant : CH_2Cl_2/AcOEt : 80/20). L'intermédiaire **331** est obtenu (1,85 g) sous la forme d'un solide blanc cristallin.

RMN ^{1}H (300MHz; DMSO-d_6): δ 7,60 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,60 (quint, 1H), 1,4 (d, 3H), 1,1 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3243, 1603, 853, 814

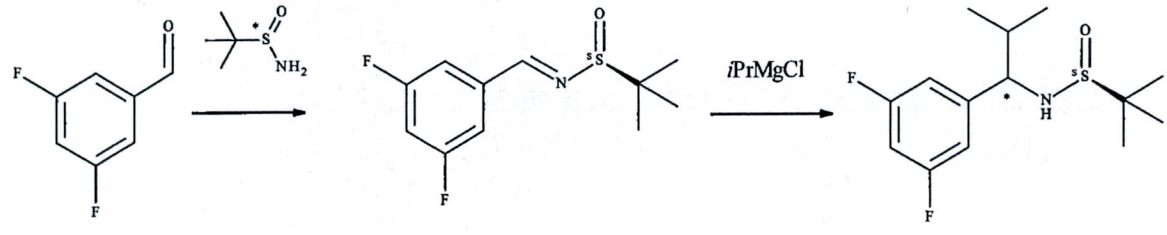
Pureté diastéréoisomèrique : de>99%



331

Protocole XIV: Transformation des aldéhydes commerciaux en intermédiaires *tert*-butanesulfinylamines chirales.

A titre d'exemple la synthèse de l'intermédiaire **497** *N*-[1-(3,5-difluorophényl)-2-méthylpropyl]-2-méthylpropane-2-sulfinamide) est décrite ci après :



(495) **496** **497**

Intermédiaire 496 :

A une solution de (*S*)-(-)-2-méthylpropane-2-sulfinamide (44,7 g, 368 mmoles) dans du méthanol (500 mL), est ajouté à température ambiante du tBuOK (3,93 g). Après 15 minutes d'agitation à température ambiante, le 3,5-difluoro-benzaldéhyde commercial (50 g, 0,35 mole) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure puis il est hydrolysé par une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. L'évaporation du méthanol sous vide permet la cristallisation d'un solide qui est repris dans 300 mL d'eau, filtré et lavé à l'eau. Le solide est solubilisé dans l'éther, lavé avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séché sur $MgSO_4$, filtré et concentrée sous vide. L'intermédiaire **496** (74,5 g) est obtenu sous la forme d'une huile qui cristallise.

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 8,58 (s, 1H), 7,70 (d large, 2H), 7,50 (t, 1H), 1,25 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 1620, 1142,1078

Intermédiaire 497 :

A une solution de l'intermédiaire **496** (3 g, 12 mmoles) dans du THF (60 mL), refroidie à -65°C est ajouté une solution de isopropylMgBr (3M/éther) (9 mL, 27mmoles) en 20 minutes. Après controle le mélange réactionnel est hydrolysé à -40°C par une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. Le milieu est décanté en présence d'éther éthylique, la phase organique est lavée par une solution saturée en NaCl, séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée. Une chromatographie sur silice (éluant CH_2Cl_2/AcOEt 99/1 à 85/15) conduit à l'obtention de de l'intermédiaire **497** (2,7 g) sous forme d'une huile.

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,05 (m, 3H), 5,35 (d, 1H), 4,0 (t, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,05 (s, 9H), 1,0-0,8 (2d, 6H)

IR (cm^{-1}): 3189, 1116, 1040

<u>Protocole XV : Préparation des dérivés carbamate de *tert*-butyle</u>

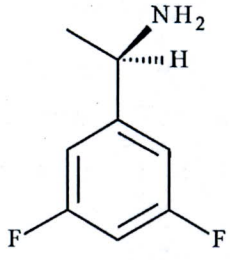
L'auxiliaire chiral a été clivé en milieu acide selon le protocole suivant :

Intermédiaire 287 :

Une solution de l'intermédiaire **286** (18 g, 69mmoles) dans de l'éther éthylique (580 mL) est traitée par de l'acide chlorhydrique dans Et_2O (solution 2M, 59 mL). Le mélange réactionnel est agité 20 heures à température ambiante. Le précipité est filtré sur fritté, puis séché sous vide. Le chlorhydrate de **287** (11,5 g, ee > 99%) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN ^{1}H (300MHz, DMSO-d_6): δ 8,68 (s large, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 4,45 (quad, 1H), 1,50 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3100-2500



287

Les amines obtenues sont protégées sous forme de *tert*-butyl carbamates selon la procédure décrite pour l'intermédiaire **158 (protocole VI)**

Lorsque des chlorhydrates sont obtenus, ils sont traités à la soude 1N et les amines obtenues sont protégées comme indiqué ci-dessus.

Protocole XVI : Préparation des dérivés trifluoroacétamides

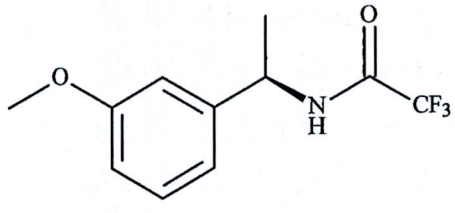
A titre d'exemple, la procédure pour préparer l'intermédiaire **17** est décrite ci-dessous :

Intermédiaire 17 :

A une solution de la (*R*)-(+)-1-(3-méthoxyphényl)éthylamine commerciale (50 g, 330 mmoles) dans le chlorure de méthylène (400 mL) à température ambiante, est ajouté lentement une solution d'anhydride trifluoroacétique (46 mL, 330 mmoles). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures 30. Le milieu réactionnel est lavé par une solution aqueuse d'HCl 1N (400 mL). L'ensemble est décanté, la phase organique est séchée par passage sur $MgSO_4$. L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention de l'intermédiaire **17** (84 g) sous la forme d'un solide qui est utilisé sans traitement supplémentaire dans l'étape suivante.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7,30 (m, 1H), 6,90 (2d et s, 3H), 6,45 (s large, 1H), 5,10 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,60 (d, 3H)

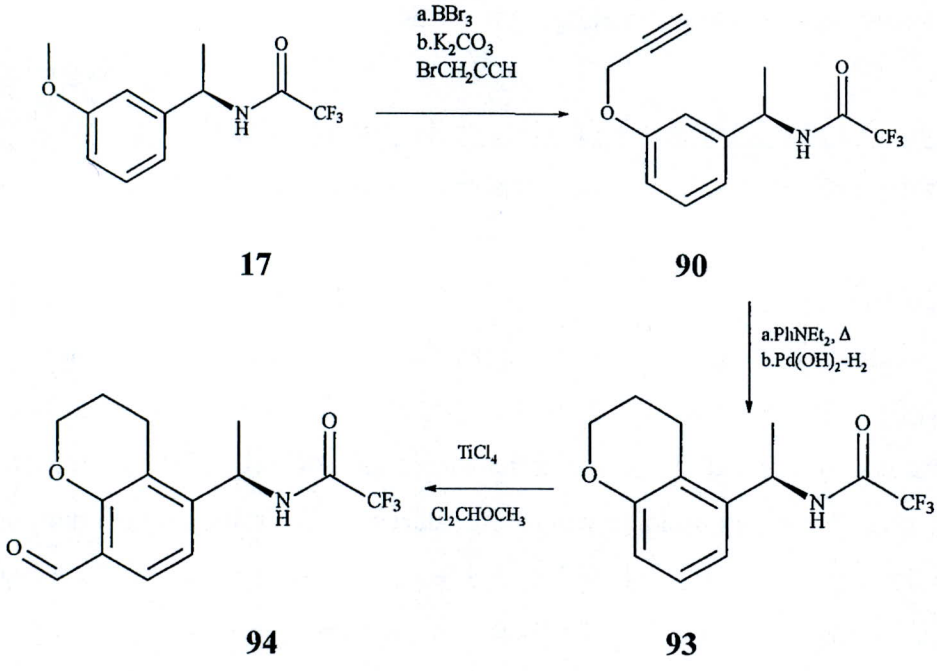
IR (cm^{-1}): 3293, 1696, 1612, 1588



17

Protocole XVII

A titre d'exemple la préparation de **94** est décrite ci-dessous :



17 **90** **93** **94**

Intermédiaire 90 :

A une solution de l'intermédiaire **17** (65 g, 262 mmoles) dans le chlorure de méthylène (800 mL) à –70°C, est ajouté lentement une solution de BBr_3 (1M dans CH_2Cl_2) (480 mL, 480 mmoles,). Le mélange est amené à température ambiante sur une durée de 2heures. Après contrôle HPLC, le milieu réactionnel est refroidi à –70°C et traitée avec précaution par du méthanol (200 mL). La solution est concentrée sous vide, le résidu est repris avec précaution par de l'eau (300 mL), le mélange est traité par du NaOAc jusqu'à pH 4-5. L'ensemble est décanté en présence de chlorure de méthylène (500 mL), la phase organique est séchée par passage sur $MgSO_4$. L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention de l'intermédiaire **90** (64 g) sous la forme d'un solide beige qui est utilisé sans traitement supplémentaire dans l'étape suivant.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,70 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 4,90 (quint, 1H), 1,42 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3298, 1702, 1153

Intermédiaire 93 :

Etape 1

A une solution de l'intermédiaire **90** (21 g, 90 mmoles) dans de la DMF (450 mL) sont ajoutés du K_2CO_3 (15 g, 108 mmoles) puis du bromure de propargyle (11 mL, 98 mmoles). Le mélange est agité à 60°C pendant 4 heures. Après contrôle HPLC le milieu réactionnel refroidi à température ambiante est versé sur un mélange eau/glace (1 L/1 kg). Le solide est filtré sur fritté, lavé par de l'eau. Un séchage sous vide conduit à l'obtention de l'intermédiaire attendu (24 g) sous la forme d'un solide beige qui est utilisé sans traitement supplémentaire dans l'étape suivante.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,70 (s large, 1H), 7,28 (t, 1H), 6,92 (m, 3H), 5,00 (quad, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,42 (t, 1H), 1,45 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3301, 1693, 1158

Etape 2

Une suspension de l'intermédiaire obtenu ci-dessus (5 g, 11 mmoles, 1éq) dans de la diéthylaniline (7 mL) est chauffé au four à micro-ondes (CEM, DISCOVER, mode standard) 40 minutes à 210°C. Le milieu réactionnel est versé sur un mélange eau/glace/AcOEt (0,2 L/0,2 kg/0,2 L) sous agitation, puis traité par du HCl 12N jusqu'à pH 1 stable, la phase organique est lavée par une solution de NaCl saturée (1L), puis séchée par passage sur $MgSO_4$. L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention d'une huile qui est chromatographiée sur gel de silice en utilisant un mélange éluant CH_2Cl_2/Cyclohexane (30/70 à 50/50). Le mélange de deux composés **a et b** (2,3 g) est obtenu sous forme d'une huile jaune (ratio **a/b** : 56/43).

Intermédiaire a :

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,90 (s, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,9-6,7 (2d, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 1,40 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3284, 1692

Etape 3

A une solution de **a/b** (7,1 g, 26,1 mmoles, 1éq) dans du méthanol (700 mL) est ajouté du $Pd(OH)_2$ (2,9 g, 40% en poids). Le mélange résultant est agité à pression atmosphérique et

à température ambiante jusqu'à disparition de la matière première (suivi GC). Le milieu réactionnel est filtré. L'évaporation sous pression réduite du filtrat conduit à l'obtention d'un mélange des intermédiaires **93a/93b** (5,8 g) qui est utilisé sans traitement supplémentaire dans l'étape suivante.

Intermédiaire 93a :

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,80 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,90 (d large, 1H), 6,65 (d large, 1H), 5,10 (quint, 1H), 4,10 (t, 2H), 2,85-2,6 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,40 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3276, 1691, 1181

Intermédiaire 94 :

2,2,2-trifluoro-*N*-[(1*R*)-1-(8-formyl-3,4-dihydro-2*H*-chromén-5-yl)éthyl]acétamide

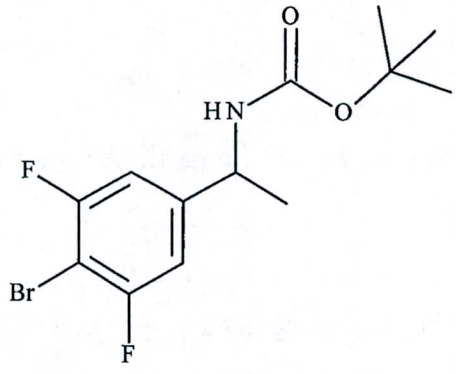
A une solution de **93a/93b** (2,58 g, 9,4 mmoles) dans du chlorure de méthylène (40 mL) à 0°C sont ajoutés du $TiCl_4$ (1,8 mL, 16 mmoles) puis du Cl_2CHOMe (0,78 mL, 8,6 mmoles,). Le mélange résultant est agité à température ambiante 20 heures, puis versé sur un mélange eau/glace (250 mL/250 g). L'ensemble est décanté en présence de chlorure de méthylène (500 mL), la phase organique est séchée par passage sur $MgSO_4$. L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention d'une huile qui est chromatographiée sur gel de silice (éluant CH_2Cl_2/AcOEt (97/3)). L'intermédiaire **94** (0,9 g) est obtenu sous forme d'une huile

RMN ^{1}H (500MHz, $CDCl_3$): δ 10,30 (s, 1H), 10,00 (1H), 7,55 (d, 1H), 7,05 d, 1H), 5,10 (quad, 1H), 4,28 (t, 2H), 2,9-2,78 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,40 (dd, 3H)

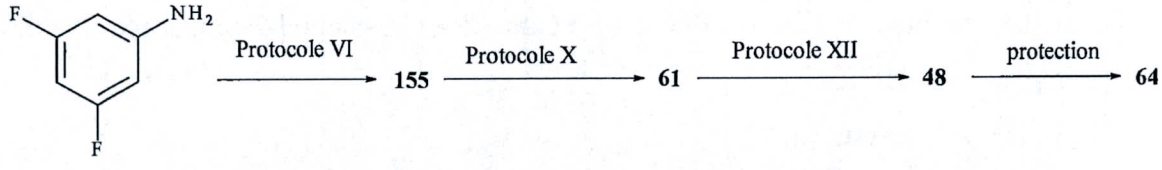
IR (cm^{-1}): 3303, 1716, 1660

Préparation des précurseurs phényles - Exemples

Intermédiaire 64 :



64



Obtenu par protection de l'amine **48** selon le protocole décrit pour l'intermédaire **158**

RMN ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ 6,90 (d, 2H), 4,70 (2m, 2H), 1,40 (m et d, 12H)

IR (cm^{-1}): 3420, 1680

Intermédiaires 145 et 146 :

L'intermédiaire **64** (11 g) a été chromatographié par chromatographie haute pression sur support chiral (Colonne ChiralPak IC, éluant heptane/THF100/5, détction UV à 270 nm) pour donner les intermédiaires **145** (4 g) et **146** (4 g).

Intermédiaire 145 :

[(1*R*)-1-(4-bromo-3,5-difluorophényl)éthyl]carbamate de *tert*-butyle

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): 7,45 (dlarge, 1H), 7,20 (d, 2H), 4,65 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3368, 1678

Attribution de chiralité réalisée par IR-VCD à partir des spectres infra-rouges de la (1*R*)-1-(4-bromophényl)éthanamine.

~~1864~~

Intermédiaire 146 :

[(1*S*)-1-(4-bromo-3,5-difluorophényl)éthyl]carbamate de *tert*-butyle

RMN ^{1}H (300MHz, DMSO-d_6): 7,14 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,32 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3366, 1678

Attribution de chiralité réalisée par IR-VCD à partir des spectres infra-rouges de la (1*S*)-1-(4-bromophényl)éthanamine.

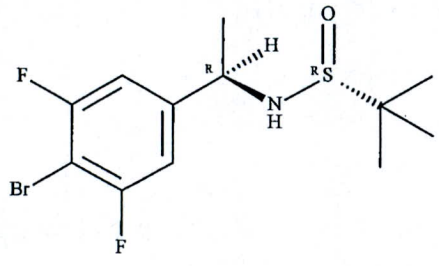
Les intermédiaires **145** et **146** peuvent également être obtenus respectivement à partir des intermédiaires **166** et **161** en utilisant les conditions du **protocole XV**.

Intermédiaire 166 :

Obtenu par réaction de l'intermédiaire **61** et du (*R*)-(+)-2-méthyl-2-propanesulfinamide selon le **protocole XIIIb**

LC/MS : [M+H]+ mesuré 339

pureté chimique 85%.



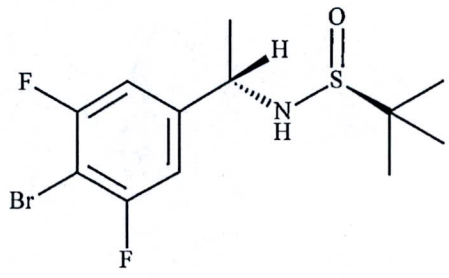
166

Intermédiaire 161 :

Obtenu par réaction de l'intermédiaire **61** et du (*S*)-(-)-2-méthyl-2-propanesulfinamide selon le **protocole XIIIb**

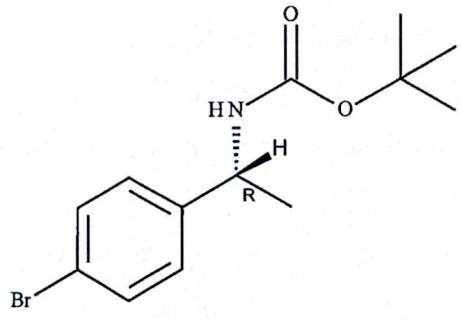
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,34 (d, 2H), 5,81 (d, 1H), 4,41 (quint, 1H), 1,38 (d, 3H), 1,12 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3174



161

Intermédiaire 5 :



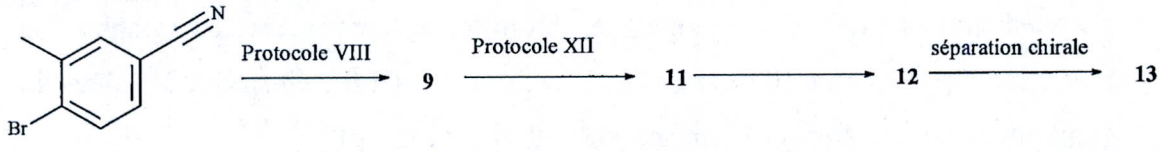
5

Obtenu par protection de la (1*R*)-1-(4-bromophényl)éthanamine commerciale selon le protocole décrit pour l'intermédaire **158**

RMN ^{1}H (300MHz, DMSO-d_6): δ 7,50 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3373, 1681.

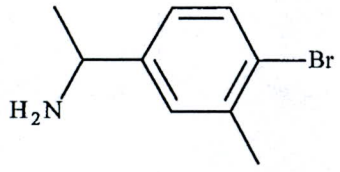
Intermédiaires 13 et 313 :



Intermédiaire 11 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **9** selon le **protocole XII**

RMN ^{1}H (300 MHz; $CDCl_3$) : 7,45 (d, 1H), 7,20 (d, 1H); 7,05 (dd, 1H); 4,05 (quad, 1H); 2,40 (s, 3H); 1,35 (d, 3H); 1,55 (m, 2H)



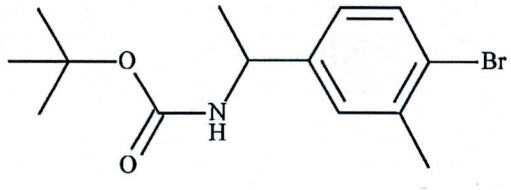
11

Intermédiaire 12 :

A une solution de l'intermédiaire **11** (28 g, 131 mmoles) dans du chlorure de méthylène (1,4 L) à température ambiante, est ajouté une solution de di-*tert*-butyl-dicarbonate (28 g, 131 mmoles) dans du chlorure de méthylène (0,36L). Le milieu réactionnel est agité 3 heures 30, puis une solution aqueuse d'HCl 1N est ajoutée. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, puis concentrée sous vide. Le résidu solide est agité dans du pentane pendant 1 heure, le solide est collecté sur fritté. L'intermédiaire **12** est obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,50 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,54 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,27 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3374, 1684



12

L'intermédiaire **12** (122 g) a ensuite été chromatographié par chromatographie haute pression sur support chiral (Colonne ChiralPak WHELK (R,R), éluant iPrOH, détection : 220nm) pour conduire aux énantiomères **313** (48 g) et **13** (57 g).

Intermédiaire 313 :

α_D (589nM) = - 69,9 (c = 0,010 g/mL, MeOH) à 20°C

Pureté optique: >99%, intermédiaire **13**< à 1%.

Intermédiaire 13 :

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): 7,50 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,54 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,27 (d, 1H)

IR (cm^{-1}): 3374, 1684

α_D (589nM) = + 71,80 (c = 0,010 g/mL, MeOH) à 20°C

Pureté optique: >99%, intermédiaire **313**< à 1%

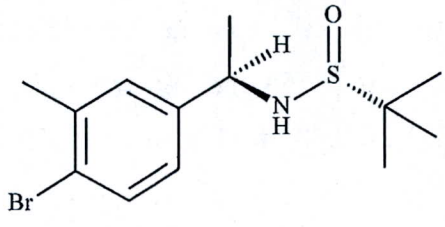
L'intermédiaire **13** peut également être obtenu à partir de l'intermédiaire **459** en utilisant les conditions du **protocole XV**.

Intermédiaire 459 :

Obtenu par réaction de l'intermédiaire **9** et du (*R*)-(+)-2-méthyl-2-propanesulfinamide selon le **protocole XIIIb**

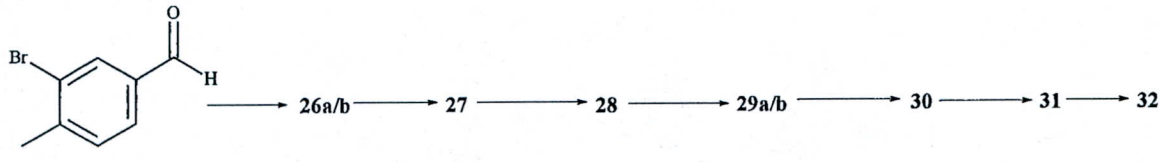
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,60 (d, 1H), 4,30 (quint, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)

IR (cm^{-1}) : 3207, 1052



459

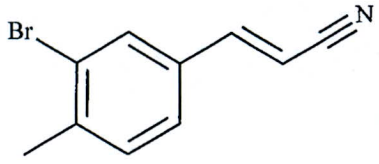
Intermédiaire 32 :



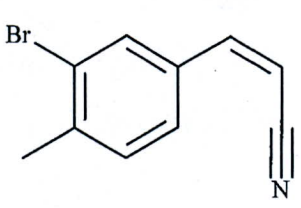
Intermédiaires 26a/b :

A une solution d'éthylate de sodium préparée par ajout de sodium (9,1 g, 396 mmoles) dans de l'éthanol (400 mL) préalablement refroidie à 0°C, est ajouté du $(EtO)_2POCH_2CN$ (63 mL, 396 mmoles). Le mélange résultant est agité à 0°C pendant 30 minutes puis le 3-bromo-4-methylbenzaldéhyde commercial (77 g, 391 mmoles) est ajouté lentement (environ 20 minutes). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à

disparition du produit de départ, puis il est versé sur de l'eau (4 L). Le précipité est filtré sur fritté, rincé à l'eau et séché sous vide. Le mélange d'intermédiaires **26a/b** (mélange des formes Z et E) est obtenu (81 g) et utilisé dans l'étape suivante.



26a



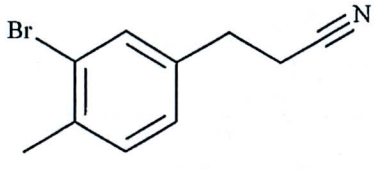
26b

Intermédiaire 27 :

A une solution des intermédiaires **26a/b** (75 g, 338 mmoles) dans l'isopropanol (1 L) est ajouté du $NaBH_4$ (51 g, 1,35 mole). Le mélange réactionnel est chauffé à 90-100°C pendant 48 heures et agité avec retour à température ambiante pendant 2 jours. Le solvant est évaporé, le résidu est repris par de l'eau, neutralisé avec précaution par de l'HCl concentré et extrait par de l'AcOEt. La phase organique est lavée successivement par de l'eau, par une solution aqueuse saturée par du NaCl puis elle est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. Cette huile est chromatographiée sur gel de silice (chlorure de méthylène 100%). L'intermédiaire **27** (58 g) est obtenu sous forme d'une huile.

RMN ^{1}H (400 MHz ; $CDCl_3$) **:** δ 7,40 (d, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,10 (dd, 1H); 2,90 (t, 2H); 2,60 (t, 2H); 2,40 (s, 3H)

IR (cm^{-1}) : 2247, 1040.



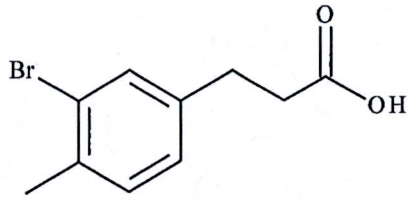
27

Intermédiaire 28 :

L'intermédiaire **27** traité selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **599 (protocole V)** conduit à l'obtention de l'intermédiaire **28** (60 g).

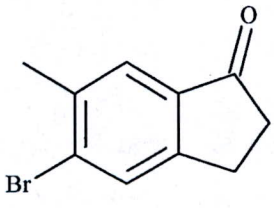
RMN ^{1}H (400 MHz ; $CDCl_3$) **:** δ 11,0 (m, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,00 (dd, 1H); 2,90 (t, 2H); 2,65 (t, 2H); 2,35 (s, 3H).

IR (cm^{-1}) : 3400, 2100, 1697.

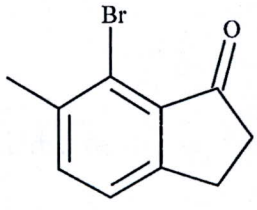


28

Intermédiaires 29a/b : A un mélange de P_2O_5 (14 g, 100 mmoles) et d'acide méthane sulfonique (142 mL) préalablement chauffé à 60°C pendant 2 heures, est ajouté l'intermédiaire **28** (12 g, 50 mmoles). Le mélange réactionnel est agité 35 minutes à 60°C, puis il est versé avec précaution sur de la glace. Le mélange est extrait par de l'AcOEt, la phase organique est lavée successivement par de l'eau, par une solution aqueuse de NaOH 4N, à nouveau de l'eau et une solution d'HCl. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. Le résidu est concrétisé dans de l'éther isopropylique. Le mélange d'intermédiaires **29a/b** (5 g) obtenu est engagé dans l'étape suivante.



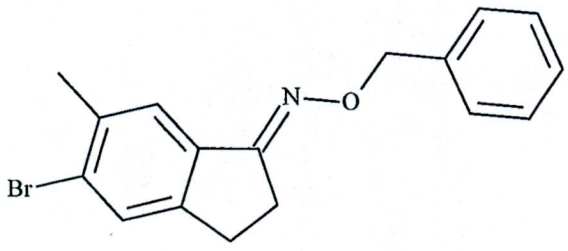
29a



29b

Intermédiaire 30 : le mélange d'intermédiaires **29a/b** (5,2 g, 23 mmoles) est traité selon le protocole décrit pour l'exemple **341** en substituant de chlorhydrate de méthoxylamine par le chlorhydrate de *o*-benzylhydroxylamine. Après traitement et chromatographie (SiO_2, éluant : toluène/CH_2Cl_2 80/20), l'intermédiaire **30** (2,5 g) est obtenu.

RMN ^{1}H (300 MHz ; $CDCl_3$) **:** δ 7,55 (s, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,4-7,25 (m, 5H); 5,20 (s, 2H); 2,90 (2m, 4H); 2,40 (s, 3H).

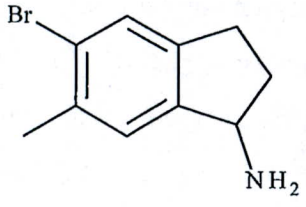


30

Intermédiaire 31:

Obtenu à partir de l'intermédiaire **30** selon le procédé décrit pour l'intermédiaire **48** **(protocole XII)**

RMN ^{1}H (300 MHz ; $CDCl_3$) : 7,40 (s, 1H), 7,20 (s, 1H) ; 4,30 (t, 1H); 2,90 (m, 1H) ; 2,75 (m, 1H); 2,50 (m, 1H); 2,40 (s, 3H) ; 1,70 (m, 1H); 1,50 (m, 2H)



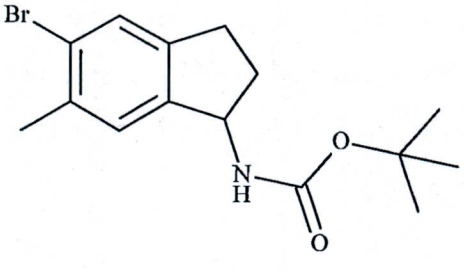
31

Intermédiaire 32 :

Obtenu par protection de l'intermédiaire **31** selon le protocole décrit pour l'intermédaire **158 (protocole VI)**

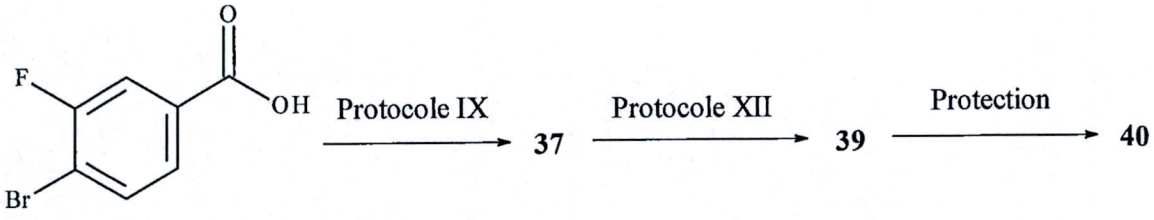
RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ 7,40 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,10 (quad, 1H), 4,70 (d large, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,50 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3299, 1674



32

Intermédiaire 40 :



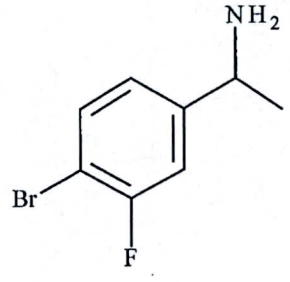
La synthèse de l'intermédiaire **37** est décrite à titre d'exemple pour le **protocole IX**.

Intermédiaire 39 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **37** selon le **protocole XII**

RMN ^{1}H (300MHz ; $CDCl_3$): 7,49 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 4,11 (quad, 1H), 1,50 (s, 2H), 1,35 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3372, 3288



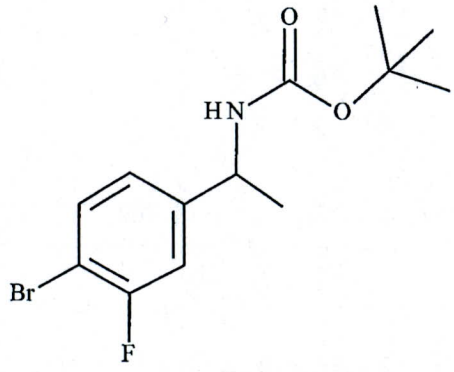
39

Intermédiaire 40 :

Obtenu par protection de l'intermédiaire **39** selon le protocole décrit pour l'intermédaire **158 (protocole VI)**

RMN ^{1}H (300MHz, DMSO-d_6): δ 7,65 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 4,60 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3365, 1678



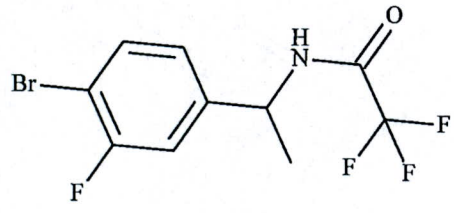
40

Intermédiaire 676:

Obtenu à partir de l'intermédiaire **39** selon le **protocole XVI**

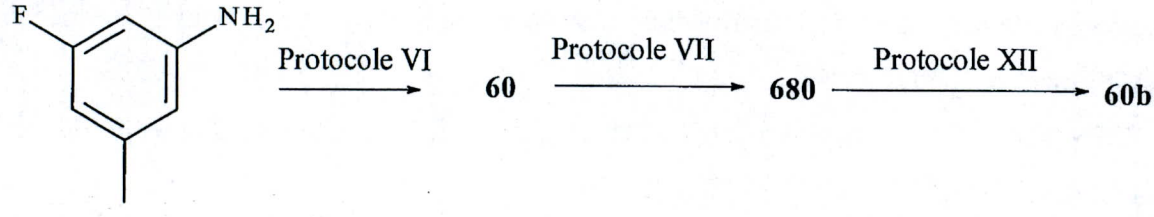
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,80 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,00 (quint, 1H), 1,45 (d, 3H)

IR (cm^{-1}) : 3267, 1702, 1556, 1205, 1146



676

Intermédiaire 60b :



Intermédiaire 60 :

4-bromo-3-fluoro-5-méthylaniline

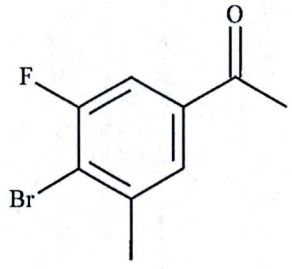
Obtenu par bromation de la 3-fluoro-5-méthylaniline commerciale selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **67 (protocole VI)**

Intermédiaire 680 :

Obtenu à partir de la 4-bromo-3-fluoro-5-méthylaniline **60** selon le **protocole VII**

RMN ^{1}H (300 MHz ; $CDCl_3$) **:** δ 7,60 (dd, 1H); 7,50 (dd, 1H); 2,60 (s, 3H); 2,50 (s large, 3H)

IR (cm^{-1}) : 1687



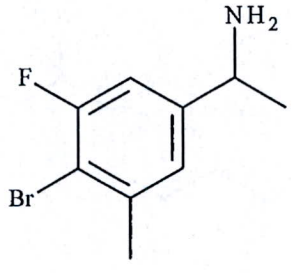
680

Intermédiaire 60b :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **680** selon le **protocole XII**

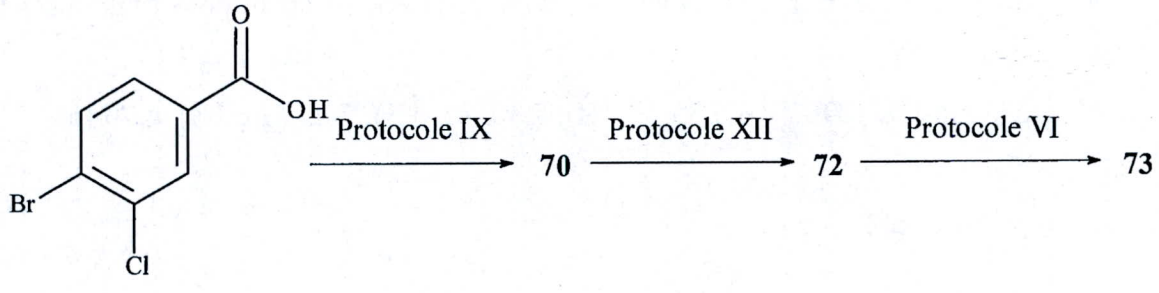
RMN ^{1}H (300MHz ; DMSO-d_6): 7,20 (m, 2H), 3,90 (quad, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,20 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3650-3030



60b

Intermédiaire 73 :

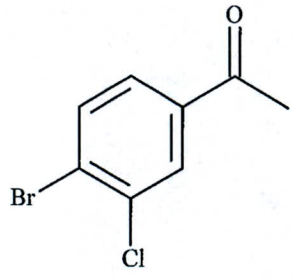


Intermédiaire 70 :

Obtenu à partir de l'acide 4-bromo-3-chloro-benzoïque commercial et du bromure de méthylmagnésium selon le **protocole IX**

RMN ^{1}H (400 MHz ; $CDCl_3$): δ 8,00 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 2,60 (s,3H)

IR (cm-1): 1680



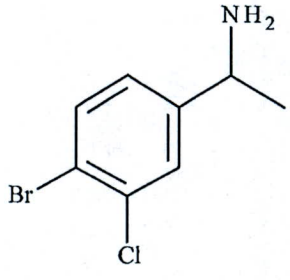
70

Intermédiaire 72 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **70** selon le **protocole XII**

RMN ^{1}H (400MHz ; $CDCl_3$): 7,55 (d, 1H), 7,50 (sd, 1H); 7,10 (dd, 1H ;) 4,10 (quad, 1H); 1,60 (m, 2H); 1,35 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3650, 3000



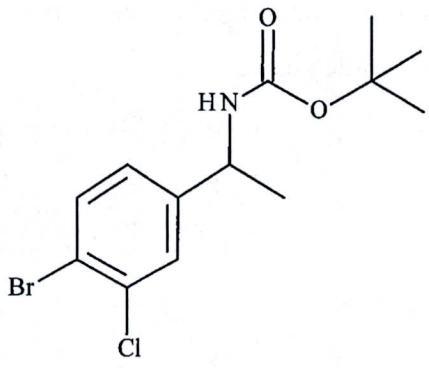
72

Intermédiaire 73 :

Obtenu par protection de l'intermédiaire **72** selon le protocole décrit pour l'intermédaire **158 (protocole VI)**

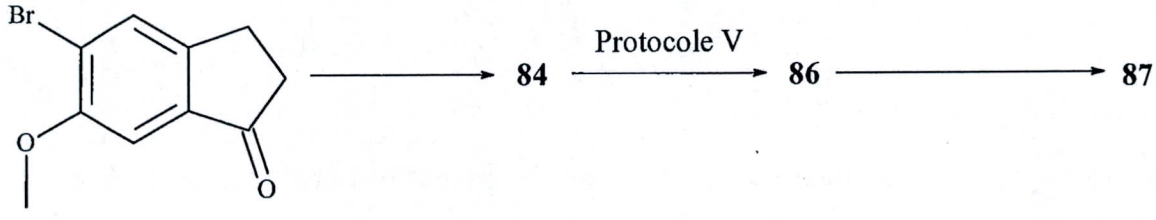
RMN ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,55 (d, 1H), 7,40 (sd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,70 (m, 2H), 1,40 (m, 12H)

IR (cm^{-1}): 3365, 1681



73

Intermédiaire 87 :



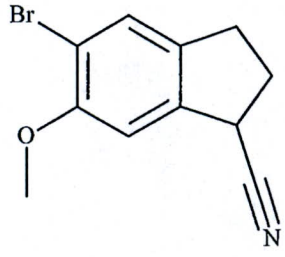
Intermédiaire 84 :

A un mélange de la 5-bromo-6-méthoxy-2,3-dihydro-1H-indén-1-one (10 g, 41mmoles) et de LiCN (0,27 g, 8,3mmoles) dans le THF (105 mL) est ajouté du $(Et_2O)_2POCN$ (9,5 mL, 62mmoles). Le mélange est agité à température ambiante pendant 5 heures, puis concentré sous vide. Le résidu est repris par de l'AcOEt, lavé par de l'eau puis par une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. Le résidu est repris par du toluène (100 mL) puis traité par du $BF_3.OEt_2$ (10,2 mL, 82,96 mmoles) pendant 5 heures. Le milieu est lavé par de l'eau puis par une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous vide. L'intermédiaire **83** (5-bromo-6-méthoxy-3H-indène-1-carbonitrile) ainsi obtenu (11,9 g) est utilisé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire. Une solution de **83** (10 g, 41 mmoles) dans du THF (70 mL) est ajouté en 10 minutes sur un mélange de $NaBH_4$ (4,7 g, 124 mmoles) dans du THF (100 mL), cette addition est exothermique (Tmax 48°C). Le mélange est chauffé à 50°C pendant 2 heures 30, puis refroidi vers 0°C. Une solution d'HCl 4N (30 mL) est ajoutée, puis de l'Et_2O (250 mL) et de l'eau (50 mL). La phase organique est extraite, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par

chromatographie sur de la silice (éluant CH_2Cl_2/cyclohexane 50/50). L'intermédiaire **84** (3 g) est obtenu sous forme d'un solide jaune.

RMN ^{1}H (300 MHz ; $CDCl_3$) : δ 7,45 (s, 1H) ; 6,95 (s, 1H), 4,05 (t, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,0-2,9 (2m, 2H), 2,6-2,4 (2m, 2H)

IR (cm^{-1}) : 2238

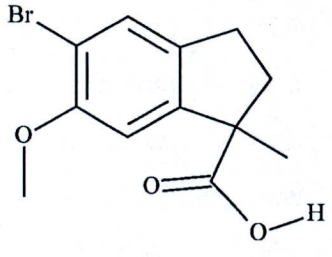


84

Intermédiaire 86 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **84** selon le protocole décrit pour la préparation de l'intermédiaire **599** (**protocole V**)

RMN ^{1}H (300 MHz ; DMSO-d_6) **:** δ 13,0-11,0 (m, 1H), 7,40 (s, 1H) ; 6,95 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,0-2,75 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,45 (s,3H).



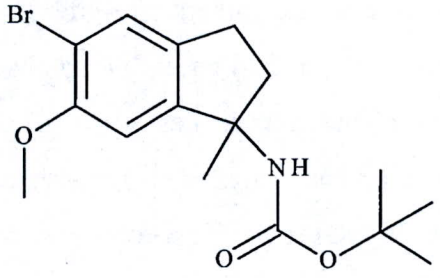
86

Intermédiaire 87 :

A une solution de *t*BuOH (18,3 mL) et de Boc_2O (1,56 g, 7,1 mmoles) préalablement chauffée 2 heures à 90°C puis ramenée à température ambiante sont ajoutés successivement l'intermédiaire **86** (2,31 g, 8 mmoles), de la NEt_3 (1,13 mL, 8 mmoles) et du PhO_2PON_3 (1,75 mL). Le mélange est chauffé à 90°C pendant 3 jours puis il est concentré sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (éluant CH_2Cl_2 100%) pour donner l'intermédiaire **87** (1,5 g).

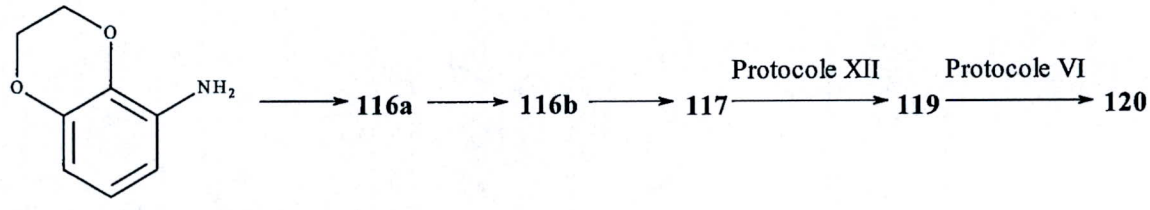
RMN ^{1}H (300 MHz ; DMSO-d_6) : δ 7,35 (s, 1H) ; 7,00 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,30 (s large, 9H)

IR (cm^{-1}) : 3356, 1694



87

Intermédiaire 120 :

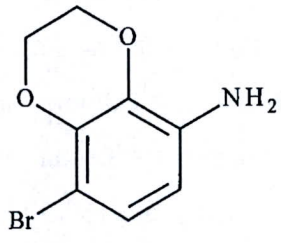


Intermédiaire 116a :

A une solution de 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-amine (40 g, 260 mmoles) dans le DMF (750 mL) refroidie à -30°C est ajouté goutte à goutte une solution de *N*-bromosuccinimide (47 g) dans le DMF (250 mL). Le milieu est agité 1 heure, puis il est versé sur un mélange eau/glace (500 mL/500 g) ; le précipité formé est solubilisé dans du chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, puis concentré sous vide. L'intermédiaire **116a** est obtenu sous forme d'un solide violet (30 g).

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 6,78 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,25 (m, 4H), 4,90 (s, 2H)

IR (cm^{-1}): 3480



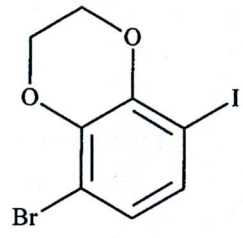
116a

Intermédiaire 116b :

A un mélange de l'intermédiaire **116a** (7 g, 30 mmoles) dans de l'eau (20 mL) est ajouté du HCl_{cc} (20 mL), le mélange résultant est refroidi à 0°C et une solution de $NaNO_2$ (2,2 g) dans de l'eau (10 mL) est ajoutée. Le milieu est agité 1h30 à 0°C, puis une solution aqueuse de KI (5 g dans 7 mL) est ajoutée, l'ensemble est chauffé progressivement à 90°C. Après retour à température ambiante, le milieu est versé sur de la glace, le précipité formé est solubilisé dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée par une solution de thiosulfate de sodium 0,1N, séchée sur $MgSO_4$, puis évaporée sous vide. L'intermédiaire **116b** est obtenu sous forme d'un solide marron (7 g) (qui peut être chromatographié sur gel de silice (cyclohexane/chlorure de méthylène 80/20 à 0/100)).

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,25 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,40 (s, 4H)

IR (cm^{-1}): 1734



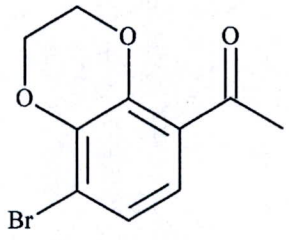
116b

Intermédiaire 117 :

A une solution dégazée à l'azote de l'intermédiaire **116b** (15 g, 44 mmoles) dans du DMF (500 mL), est ajouté du tri-butyl-(1-éthoxyvinyl)-étain (15 mL, 44 mmoles). La solution est amenée à 70°C puis du $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3,7 g) est ajouté. Le mélange est chauffé à 70°C jusqu'à disparition de l'intermédiaire de départ. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est traité successivement par 10 g de KF dans de l'eau (1 L) et par de l'éther éthylique. Les sels sont filtrés et la phase organique est concentrée sous vide. Le résidu ainsi obtenu solubilisé dans du THF est agité 1 heure en présence de 30 mL d'une solution aqueuse d'HCl 1N. Le milieu est alors décanté en présence de 1 L d'Et_2O, la phase organique est séchée sur $MgSO_4$. L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention d'une huile qui est chromatographiée sur gel de silice en utilisant un gradient d'élution cyclohexane/chlorure de méthylène (50/50 à 20/80). L'intermédiaire **117** est obtenu sous forme d'un solide orangé (4,6 g).

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,2-7,1 (2d, 2H), 4,40 (s, 4H), 2,55 (s, 3H);7,25 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,40 (s, 4H)

IR (cm^{-1}): 1664

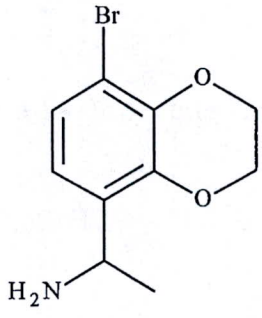


117

Intermédiaire 119 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **117** selon le **protocole XII**

RMN ^{1}H (400MHz ; DMSO-d_6): 7,08 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,30 (m, 4H), 4,20 (quad, 1H), 1,20 (d, 3H)



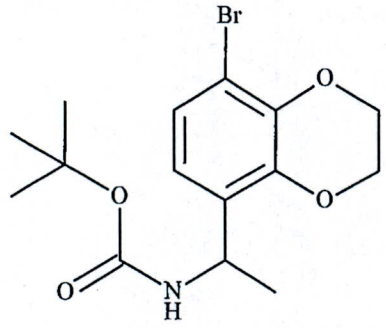
119

Intermédiaire 120 :

Obtenu par protection de l'intermédiaire **119** selon le protocole décrit pour l'intermédaire **158 (protocole VI)**

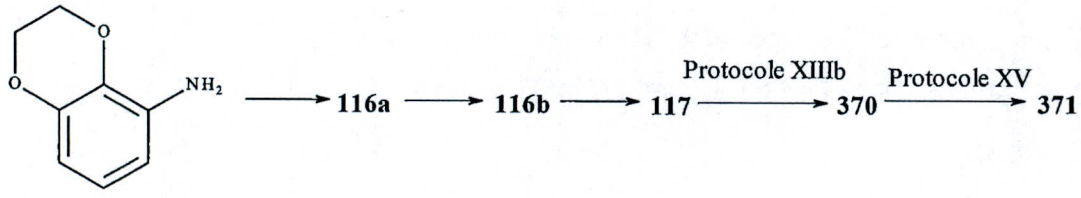
RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,33 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 1,35 (s, 9H), 1,20 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3368, 1684



120

Intermédiaire 371 :

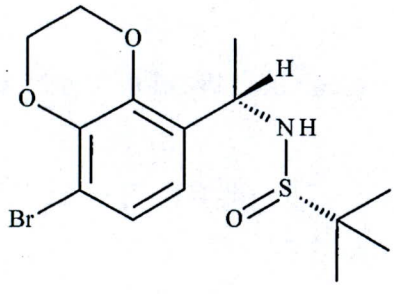


Intermédiaire 370 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **117** et du (*S*)-(-)-2-méthyl-2-propanesulfinamide selon le **protocole XIIIb**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,12 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 4,63 (m, 1H),4,32 (m, 4H), 1,33 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)

IR (cm^{-1}) : 3500, 3000, 1056



370

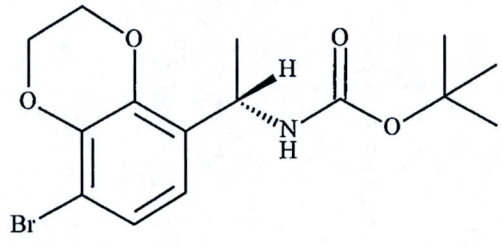
Intermédiaire 371 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **370** selon le **protocole XV**

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d6): δ 7,35 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,33 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,21 (d, 3H)

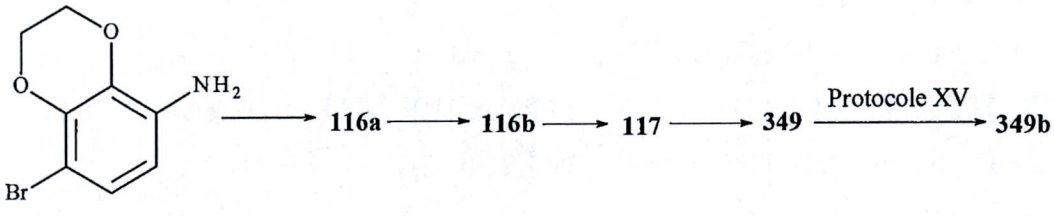
IR (cm^{-1}): 3260, 1695, 1676

Excès énantiomérique > 99%



371

Intermédiaire 349b :



Intermédiaire 349 :

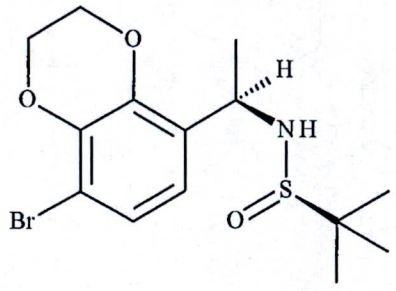
A une solution de l'intermédiaire **117** (10,7 g, 41 mmoles) dans 160 mL de THF sont ajoutés successivement du $Ti(OEt)_4$ (30 mL, 143 mmoles) puis du (*R*)-(+)-2-méthyl-2-propanesulfinamide (5 g, 41 mmoles). Le milieu est chauffé 48 heures à 55°C. Le milieu refroidi à –40°C est transféré par cannulation sur une suspension de $NaBH_4$ (3,1 g ; 82 mmoles) dans 46 mL de THF. Le milieu réactionnel à température ambiante, est traité avec précaution par du méthanol, puis dilué par 300 mL d'acétate d'éthyle et 700 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl. Le mélange résultant est filtré sur de la Célite® qui est rincée par du THF et de l'AcOEt. Le filtrat est décanté, la phase organique est séchée par passage sur $MgSO_4$. L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention d'un solide blanc qui est purifié sur silice en utilisant un gradient d'élution AcOEt/chlorure de méthylène 0/100à 40/60. Le diastéréoisomère **349** (7 g) est isolé sous la forme d'un solide blanc.

RMN ^{1}H (400MHz; DMSO-d_6): δ 7,12 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,32 (m, 4H), 1,33 (d, 3H); 1,10 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3265, 1057

GC-EI (70 eV): $M^{+\cdot}$= 361

Pureté diastéréoisomèrique : de>99%



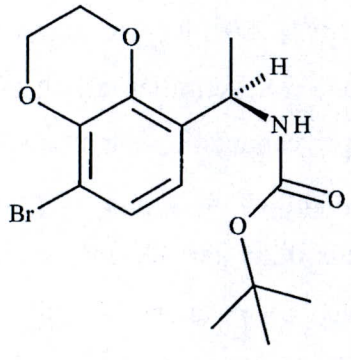
349

Intermédiaire 349b :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **349** selon le **protocole XV**

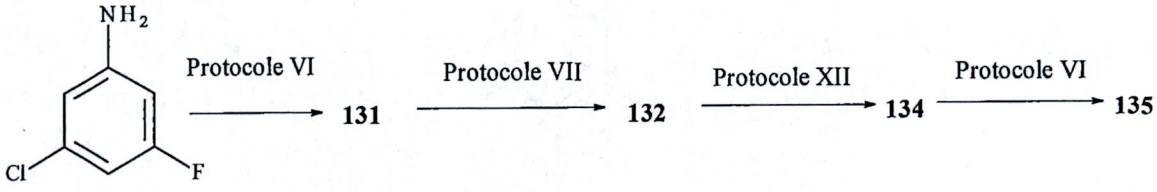
RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,33 (d large, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,32 (m large, 4H), 1,35 (s large, 9H), 1,21 (d, 3H)

Excès énantiomérique > 99%



349b

Intermédiaire 135 :



Intermédiaire 131

4-bromo-3-chloro-5-fluoroaniline

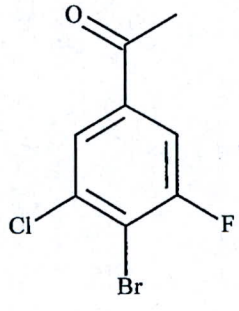
Obtenu par bromation de la 3-chloro-5-fluoroaniline commerciale selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **67(protocole VI)**

Intermédiaire 132 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **131** selon le **protocole VII**

RMN ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) : δ 7,85(s, 1H), 7,60 (d, 1H), 2,60 (s,3H)

IR (cm^{-1}) : 1692, 1206.



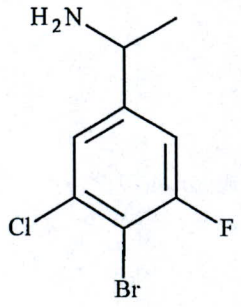
132

Intermédiaire 134 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **132** selon le **protocole XII**

RMN ^{1}H (300MHz ; $CDCl_3$): 7,30 (s, 1H), 7,05(d, 1H) 4,10 (quad, 1H); 1,35 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3600, 2500



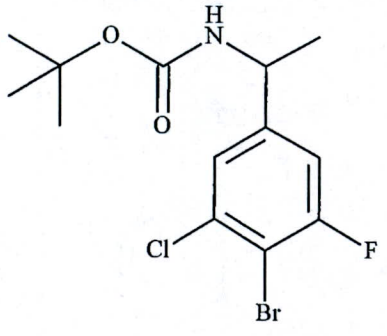
134

Intermédiaire 135 :

Obtenu par protection de l'intermédiaire **134** selon le protocole décrit pour l'intermédaire **158 (protocole VI)**

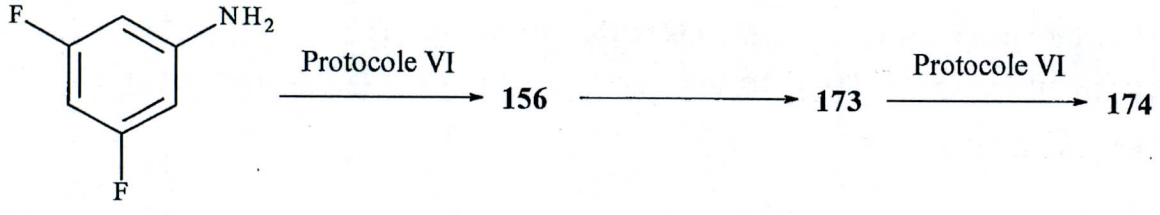
RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ 7,20 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,75 (slarge, 1H), 4,70 (m, 1H), 1,40 (s et d, 12H)

IR (cm^{-1}): 3367, 1682, 1163



135

Intermédiaire 174 :

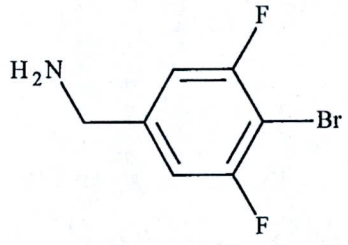


Intermédiaire 173 :

L'intermédiaire **173** a été préparé par réduction au BH_3.THF de l'intermédiaire **156** (4-bromo-3,5-difluorobenzonitrile).

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

IR (cm^{-1}): 3450-2400.



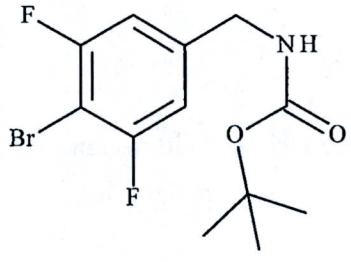
173

Intermédiaire 174 :

Obtenu par protection de l'intermédiaire **173** selon le protocole décrit pour l'intermédaire **158 (protocole VI)**

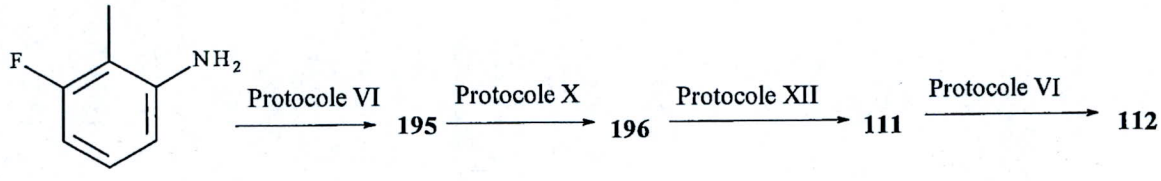
RMN ^{1}H (300MHz, DMSO-d_6): δ 7,50 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 4,10 (d, 2H), 1,40 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3323, 1681



174

Intermédiaire 112 :



Intermédiaire 195 :

1-bromo-2-fluoro-4-iodo-3-méthylbenzène

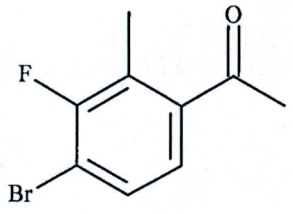
Obtenu à partir de la 3-fluoro-2-méthylaniline commerciale selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **155 (protocole VI)**

Intermédiaire 196 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **195** selon le **protocole X**

RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ 7,45 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)

IR (cm^{-1}) : 1684



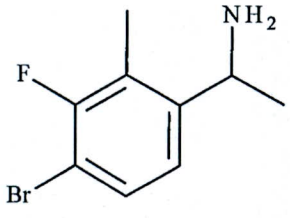
196

Intermédiaire 111 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **196** selon le **protocole XII**

RMN ^{1}H (400MHz ; $CDCl_3$): 7,40 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H) ; 4,30 (quad, 1H) ; 2,30 (s, 3H), 1,60 (m, 2H) ; 1,30 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3750, 2900



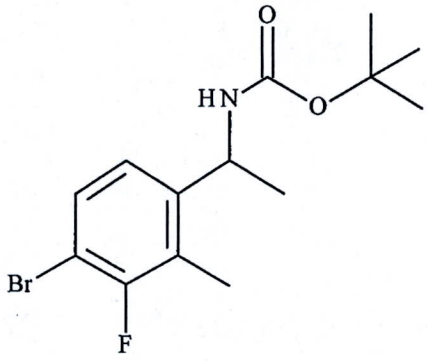
111

Intermédiaire 112 :

Obtenu par protection de l'intermédiaire **111** selon le protocole décrit pour l'intermédaire **158 (protocole VI)**

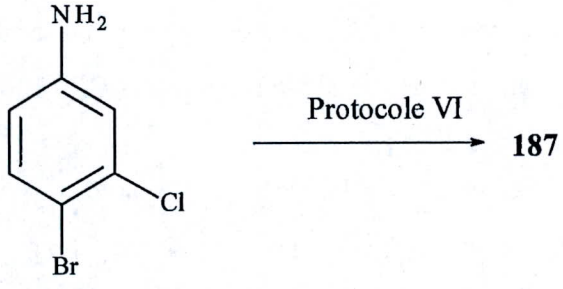
RMN ^{1}H (300MHz, DMSO-d_6): δ 7,50 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,75 (quint, 1H), 2,25 (m, 3H), 1,35 (m, 9H), 1,25 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3301, 1690-1664



112

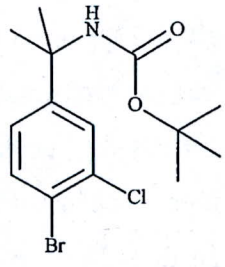
Intermédiaire 187 :



Obtenu à partir de la 4-bromo-3-chloroaniline commerciale selon le **protocole VI**

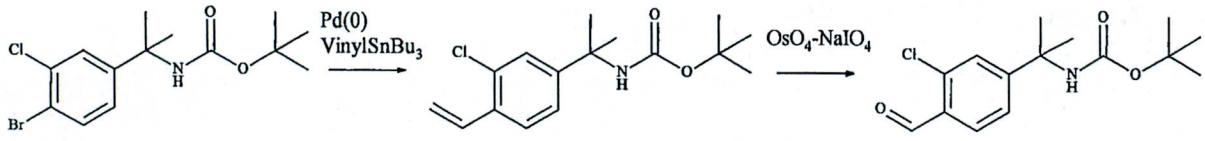
RMN ^{1}H (400 MHz ; DMSO-d_6) **:** δ 7,70 (d, 1H) ; 7,50 (d, 1H) ; 7,30 (s, 1H) ; 7,20 (dd, 1H) ; 1,45 (s, 6H) ; 1,30 (s, 9H)

IR (cm^{-1}) : 3264-2972 ; 1698.



187

Intermédiaire 193 :



187 **192** **193**

Intermédiaire 192 :

A une solution (dégazée à l'azote) de l'intermédiaire **187** (12 g, 34 mmoles) dans le DMF (240 mL) sont ajoutés du tri-butyl-vinyl étain (10 mL, 34 mmoles) et du $Pd(PPh_3)_4$ (2,47 g). Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 20h. Après retour à température ambiante, le mélange est traité par une solution aqueuse à 10% de KF, les sels résultants sont filtrés, le filtrat est extrait par de l'acetate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant CH_2Cl_2 (100%)). L'intermédiaire **192** (4,7 g) est obtenu sous forme d'un solide jaune.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,85 (m, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,40 (d, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,31 (s, 9H)

IR (cm^{-1}) : 3327, 1689

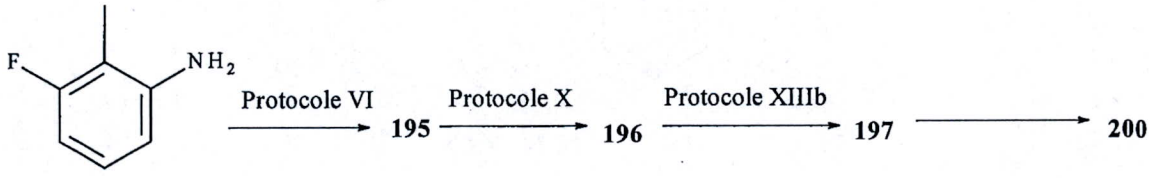
Intermédiaire 193 :

A un mélange de l'intermédiaire **192** (4,7 g, 15 mmoles) dans du dioxane (95 mL) et de l'eau (5 mL) sont ajoutés de l'OsO_4 (2,5% en poids dans le butanol) (3,2 g) de la 2,6-lutidine (3,7 g, 31 mmoles) et du $NaIO_4$ (13,6 g, 63 mmoles). Le mélange réactionnel est agité 1h à température ambiante. Après ajout d'AcOEt et d'une solution de NaCl saturée, le solide est filtré, le filtrat est extrait par de l'acetate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution de NaCl saturée, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice en utilisant un éluant CH_2Cl_2 (100). L'intermédiaire **193** (4,2 g) est obtenu sous forme d'une huile incolore.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 10,40 (s 1H), 7,81 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 1,50 (s, 6H), 1,35 (m, 9H)

IR (cm^{-1}) : 3350, 1688193

Intermédiaire 200 :



Intermédiaire 195 :

1-bromo-2-fluoro-4-iodo-3-méthylbenzène

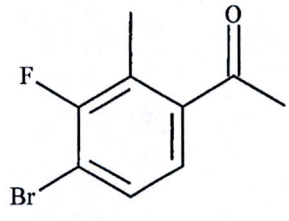
Obtenu à partir de la 3-fluoro-2-méthylaniline commerciale selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **155 (protocole VI)**

Intermédiaire 196 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **195** selon le **protocole X**

RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ 7,45 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)

IR (cm^{-1}) : 1684



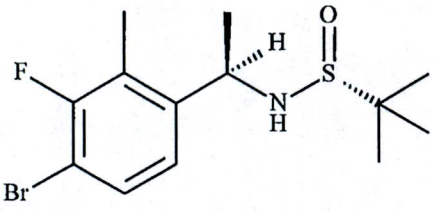
196

Intermédiaire 197 :

Obtenu par réaction de l'intermédiaire **196** et du (*R*)-(+)-2-méthyl-2-propanesulfinamide selon le **protocole XIIIb**

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,40 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,30 (d, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,20 (s, 9H), 3,30 (m, 1H)

IR (cm^{-1}): 3378, 3290, 1620



197

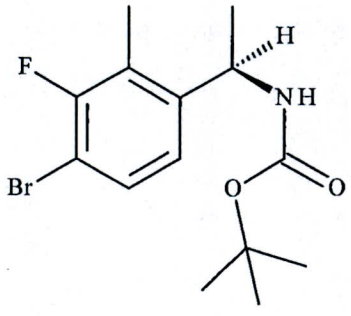
Intermédiaire 200 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **197** selon le **protocole XV**

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,50 (2m, 2H), 7,10 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,25 (d, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,25 (d, 3H)

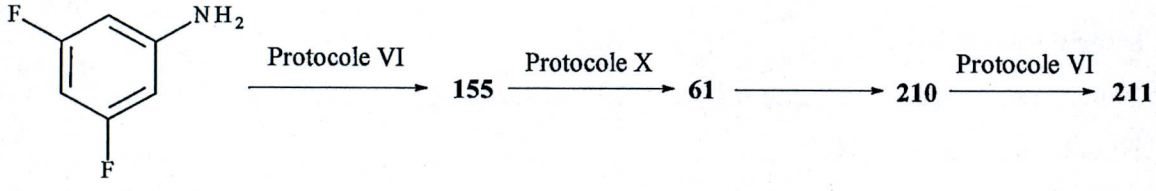
IR (cm^{-1}): 3373, 1681

Excès énantiomérique > 99%



200

Intermédiaire 211 :



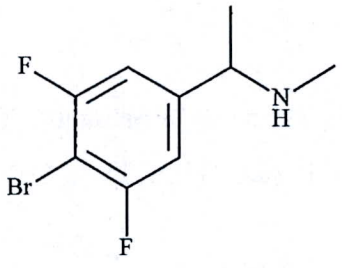
Intermédiaire 210 :

A un mélange de $TiOiPr_4$ (16 mL, 54 mmoles) dans de l'éthanol (70 mL) sont ajoutés de la NEt_3 (7,7 mL, 55,3 mmoles), du chlorhydrate de méthylamine (3,7 g, 54,8 mmoles) et l'intermédiaire **61** (7 g, 27,8 mmoles). Le milieu est agité à température ambiante pendant 40 heures, puis du $NaBH_4$ (1,56 g, 41,4 mmoles) est ajouté par portions. Après 20 heures

d'agitation le mélange réactionnel est versé avec précaution sur une solution aqueuse de NH_4OH 2N, le précipité résultant est filtré et rincé par du chlorure de méthylène. Le filtrat est décanté, la phase organique est lavée par une solution aqueuse d'HCl 2N, la phase acide est ramenée à pH basique par une solution de soude à 20%. Le produit est extrait au chlorure de méthylène, la phase organique est séchée sur $MgSO_4$, l'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention d'une huile, qui est purifiée sur gel de silice en utilisant un gradient d'élution chlorure de méthylène/éthanol 100/0 à 95/5. L'intermédiaire **210** est isolé sous la forme d'une huile (1,5 g).

RMN ^{1}H (400MHz; DMSO-d_6): δ 7,25 (d, 2H), 3,6 (q, 1H), 2,5-2,15 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,20 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3280-3360



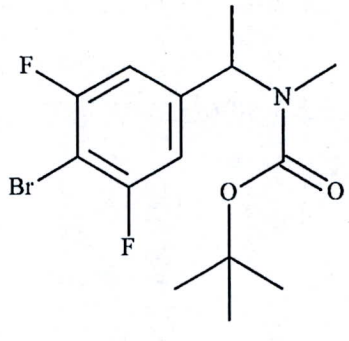
210

Intermédiaire 211 :

Obtenu par protection de l'intermédiaire **210** selon le protocole décrit pour l'intermédaire **158 (protocole VI)**

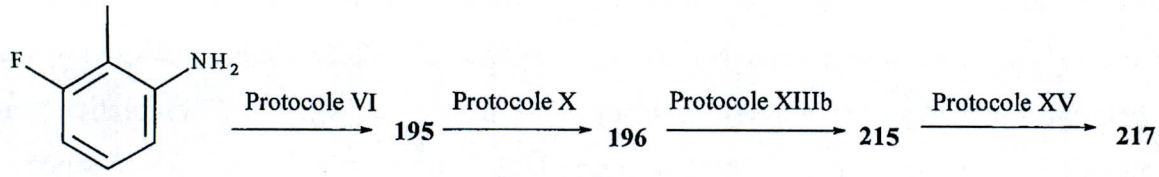
RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,12 (m, 2H), 5,20 (s large, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,39 (slarge, 9H)

IR (cm^{-1}): 1686



211

Intermédiaire 217 :



Intermédiaire 195 :

1-bromo-2-fluoro-4-iodo-3-méthylbenzène

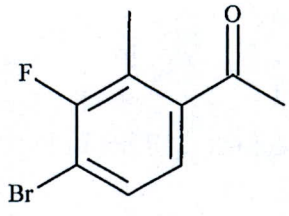
Obtenu à partir de la 3-fluoro-2-méthylaniline commerciale selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **155 (protocole VI)**

Intermédiaire 196 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **195** selon le **protocole X**

RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ 7,45 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)

IR (cm^{-1}) : 1684



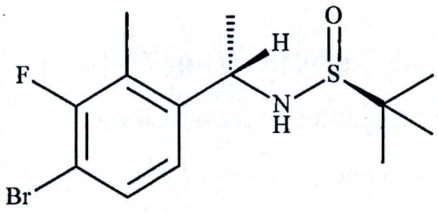
196

Intermédiaire 215 :

Obtenu par réaction de l'intermédiaire **196** et du (*S*)-(-)-2-méthyl-2-propanesulfinamide selon le **protocole XIIIb**

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,50 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,70 (d, 1H), 4,55 (quint, 1H), 2,25 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)

IR (cm^{-1}) : 3353, 3298, 1121



215

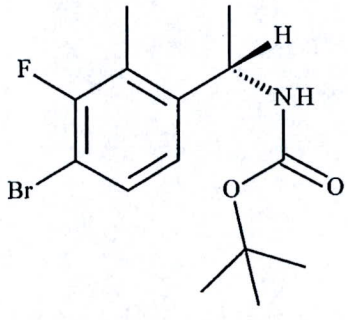
Intermédiaire 217 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **215** selon le **protocole XV**

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,50 (t et m, 2H), 7,10 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,25 (d, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,25 (d, 3H)

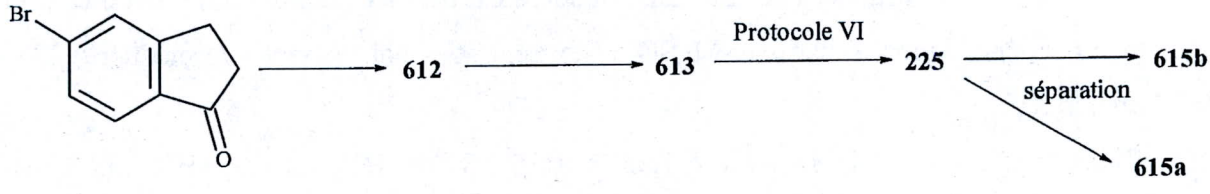
IR (cm^{-1}): 3373, 1681

Excès énantiomérique > 99%



217

Intermédiaires 615a et 615b :

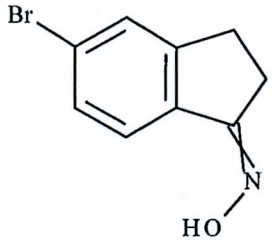


Intermédiaire 612 :

A une solution de la 5-bromo-2,3-dihydro-1H-indén-1-one commerciale (5 g, 23 mmoles) dans de l'éthanol (47 mL) sont ajoutés successivement du chlorhydrate de hydroxylamine (3,1 g, 44 mmoles) et de la pyridine (9,5 mL). Le mélange réactionnel est agité 8 heures à 80°C. La pyridine est évaporée sous vide, le résidu est repris dans l'eau, puis extrait par du chlorure de méthylène. Après séchage de la phase organique sur $MgSO_4$ et concentration l'intermédiaire **612** est obtenu sous forme d'un solide (5,13 g) utilisé sans traitement supplémentaire dans l'étape suivante.

RMN ^{1}H (300MHz; DMSO-d_6): δ 11,0 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (2d, 2H), 3,0-2,8 (2m, 4H)

IR (cm^{-1}): 3100



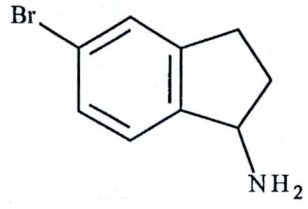
612

Intermédiaire 613 :

A 0°C, un mélange de **612** (0,5 g, 2,2 mmoles), de MoO_3 (0,42 g, 2,9 mmoles) dans du méthanol (22 mL) est traité avec précaution par du $NaBH_4$ (0,84 g, 2,2 mmoles) en maintenant une température inférieure à 36°C. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à 0°C, puis à température ambiante 18 heures, avant d'être concentré sous vide. Le résidu est repris avec précaution par une solution aqueuse d'HCl 1N et de l'acétate d'éthyle, les sels sont filtrés et le filtrat décanté. La phase aqueuse est basifiée puis extraite par du chlorure de méthylène. Après séchage sur $MgSO_4$ et concentration sous vide, l'intermédiaire **613** est obtenu (0,28 g).

RMN ^{1}H (300MHz ; DMSO-d_6): δ 7,35 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,15 (t, 1H), 2,85-2,7 (m, 2H), 2,3-1,55 (m, 2H), 2,00 (m, 2H)

IR (cm^{-1}): 3400-3300



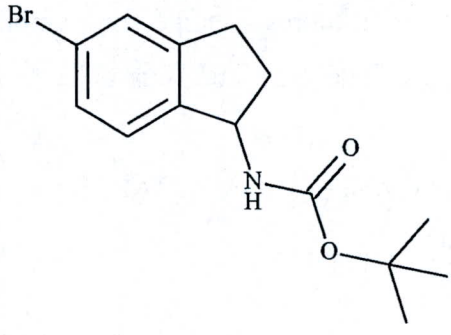
613

Intermédiaire 225 :

Obtenu par protection de l'intermédiaire **613** selon le protocole décrit pour l'intermédaire **158 (protocole VI)**

RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ 7,36 (s large, 1H), 7,33 (d large, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,12 (quad, 1H), 4,69 (m, 1H), 2,93 (ddd, 1H), 2,82 (ddd, 1H), 2,57 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,48 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3316, 1682



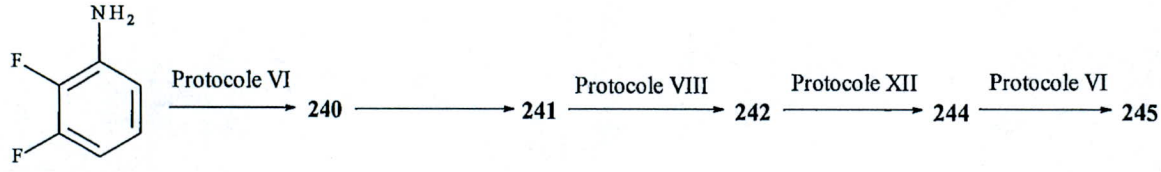
225

L'intermédiaire **225** (18 g) a été purifié par chromatographie haute pression sur support chiral (Colonne ChiralPak T101, éluant iPrOH/CH_3CN 10/90, détection: 275nm) pour donner les énantiomères **615a** (9,8 g) et **615b** (7,4 g).

Intermédiaire 615a: α_D (589nM) = 76,78 (c = 0,011 g/mL, MeOH) à 20°C

Intermédiaire 615b: α_D (589nM) = -77,52 (c = 0,011 g/mL, MeOH) à 20°C

Intermédiaire 245 :



Intermédiaire 240 :

4-bromo-2,3-difluorobenzonitrile

Obtenu à partir de la 2,3-difluoroaniline commerciale selon le protocole décrit pour la préparation de l'intermédiaire **156 (protocole VI)**

Intermédiaire 241 :

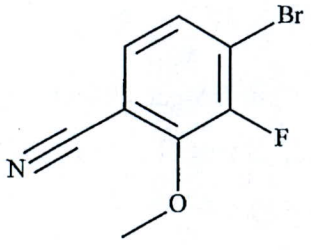
Obtenu par traitement de l'intermédiaire **240** (0,5 g, 2,3 mmoles) dans du méthanol (12 mL) à 0°C en présence de méthylate de sodium (0,25 g, 4,6 mmoles).

Le milieu réactionnel est agité 72 heures à température ambiante, puis il est versé sur de l'eau. Le précipité collecté sur fritté est séché sous vide. L'intermédiaire **241** (0,3 g) est obtenu.

RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ 7,30 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 4.16 (s, 3H)

IR (cm^{-1}): 3091, 2233, 1674

GC-EI (70 eV): M+. = 229



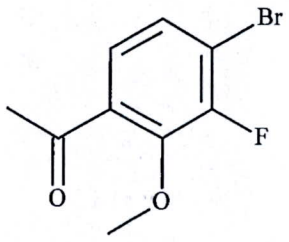
241

Intermédiaire 242 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **241** selon le **protocole VIII**

RMN ^{1}H (400 MHz ; DMSO-d_6) : δ 7,52 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)

IR (cm^{-1}) : 1681



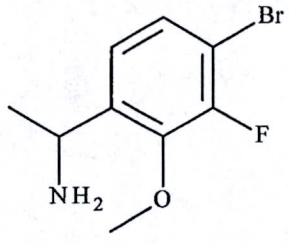
242

Intermédiaire 244 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **242** selon le **protocole XII**

RMN ^{1}H (400MHz ; DMSO-d_6): 8,45 (s, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,60 (quad, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3170-2400



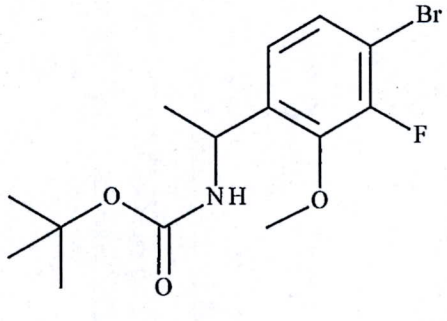
244

Intermédiaire 245 :

Obtenu par protection de l'intermédiaire **244** selon le protocole décrit pour l'intermédaire **158 (protocole VI)**

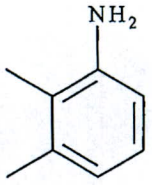
RMN ^{1}H (300MHz, DMSO-d_6): δ 7,47 (d large, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,25 (d, 3H)

RMN ^{19}F: -125



245

Intermédiaire 255 :



Protocole VI → **252** Protocole VIII → **253** Protocole XII → **254** Protocole VI → **255**

Intermédiaire 252 :

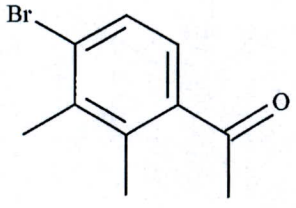
Obtenu à partir de la 2,3-diméthylaniline commerciale selon la procédure décrite pour l'intermédiaire **156 (protocole VI)**

Intermédiaire 253 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **252** selon le **protocole VIII**

RMN ^{1}H (300 MHz ; DMSO-d_6) : δ 7,55 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

IR (cm^{-1}): 1684



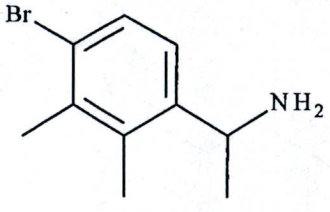
253

Intermédiaire 254 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **253** selon le **protocole XII**

RMN ^{1}H (400MHz ; DMSO-d_6): 8,45 (s, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,60 (quad, 1H), 2,4-2,3 (2s, 6H), 1,45 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3200, 2430

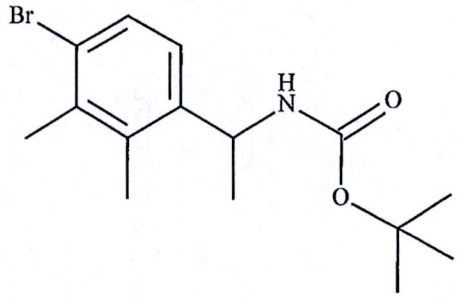


254

Intermédiaire 255 :

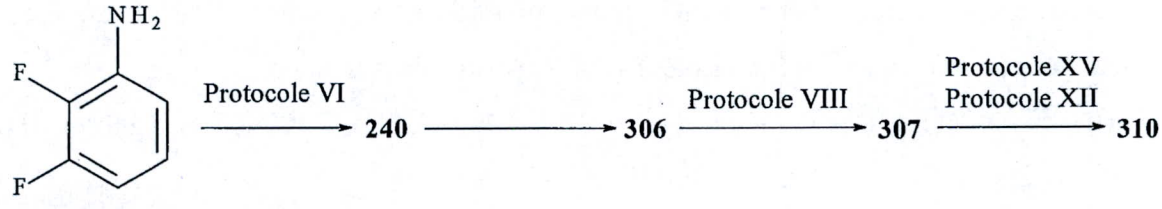
Obtenu par protection de l'intermédiaire **254** selon le protocole décrit pour l'intermédaire **158 (protocole VI)**

RMN ^{1}H (300MHz, DMSO-d_6): δ 7,45 (dl, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,81 (m, 1H), 2,35-2,28 (2s, 6H), 1,35 (s, 9H), 1,20 (d, 3H)



255

Intermédiaire 310 :



Intermédiaire 240 :

4-bromo-2,3-difluorobenzonitrile

Obtenu à partir de la 2,3-difluoroaniline commerciale selon le protocole décrit pour la préparation de l'intermédiaire **156 (protocole VI)**

Intermédiaire 306 :

4-bromo-2-éthoxy-3-fluorobenzonitrile

Obtenu par traitement de l'intermédiaire **240** (0,5 g, 2,3mmoles) dans de l'éthanol (12 mL) à 0°C en présence d'éthylate de sodium (0,31 g, 4,6 mmoles).

Le milieu réactionnel est agité 72 heures à température ambiante, puis il est versé sur de l'eau. Le précipité collecté sur fritté est séché sous vide.

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d6): δ 7,60 (s, 2H), 4.35 (q, 2H), 1.35 (t, 3H)

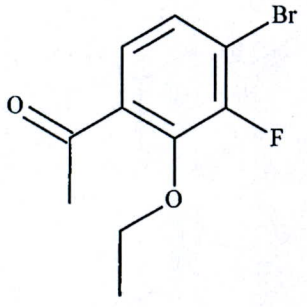
IR (cm^{-1}): 3085, 2237

Intermédiaire 307 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **306** selon le **protocole VIII**

RMN ^{1}H (300 MHz ; $CDCl_3$) : δ 7,33 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 4,26 (quad, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,45 (t, 3H)

IR (cm^{-1}) : 1685



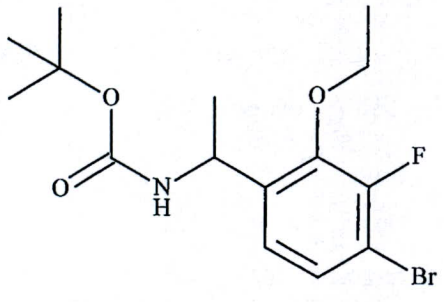
307

Intermédiaire 310 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **307** selon le **protocole XV**, intermédiaire **307** qui est au préalable converti en amine (non isolée) selon le **protocole XII**

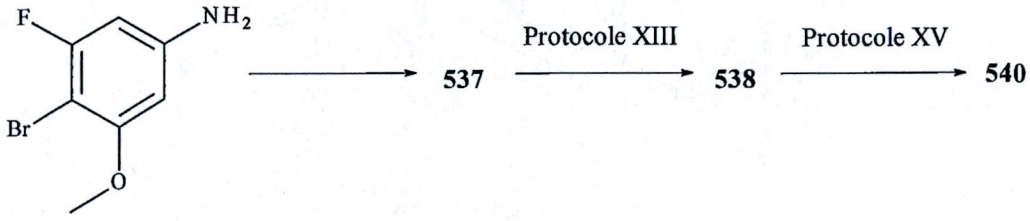
RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,45 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 1,35 (m, 12H), 1,20 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3480-3280, 1694



310

Intermédiaire 540 :

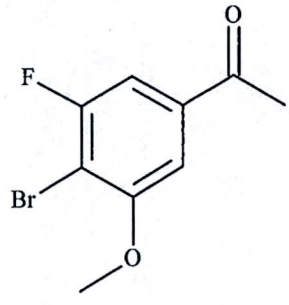


Intermédiaire 537 :

Obtenu à partir de la 4-bromo-3-fluoro-5-méthoxyaniline, préparée par bromation de la 3-fluoro-5-méthoxyaniline, selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **117**

RMN ^{1}H (300MHz, DMSO-d_6): δ 7,55 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,60 (s, 3H)

IR (cm^{-1}) : 1682, 1229



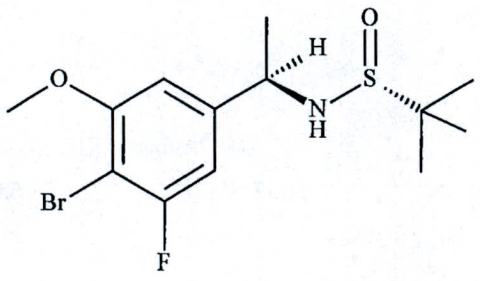
537

Intermédiaire 538 :

Obtenu par réaction de l'intermédiaire **537** et du (*R*)-(+)-2-méthyl-2-propanesulfinamide selon le **protocole XIII**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,05-7,00 (2m, 2H), 5,75 (d, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,39 (d, 3H), 1,12 (s, 9H)

IR (cm^{-1}) : 3265, 1058



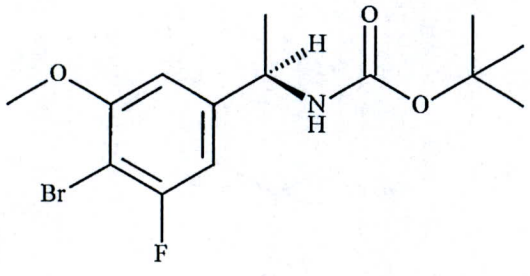
538

Intermédiaire 540 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **538** selon le **protocole XV**

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,40 (d, 1H), 6,92 (s large, 1H), 6,88 (dd, 1H), 4,6 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,35 (s large, 9H), 1,3 (d, 3H)

Pureté optique: > 99%



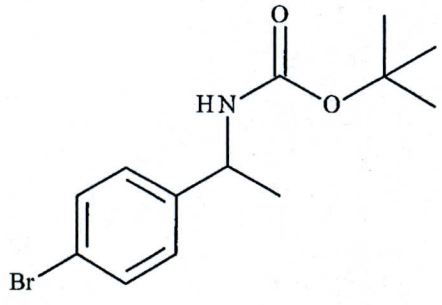
540

Intermédiaire 589 :

Obtenu par protection de la 1-(4-bromophényl)éthanamine commerciale selon le protocole décrit pour l'intermédaire **158 (protocole VI)**

RMN ^{1}H (300MHz, DMSO-d_6): δ 7,50(d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,60 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3373, 1681



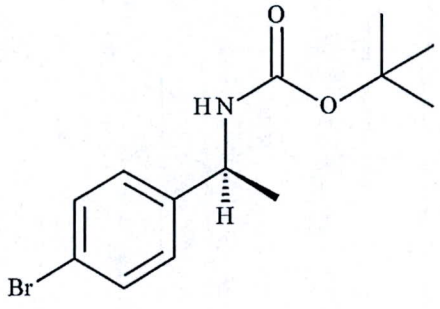
589

Intermédiaire 594 :

Obtenu par protection de la (1*S*)-1-(4-bromophényl)éthanamine commerciale selon le protocole décrit pour l'intermédaire **158 (protocole VI)**

RMN ^{1}H (300MHz, DMSO-d_6): δ 7,50 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,60 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3373, 1681



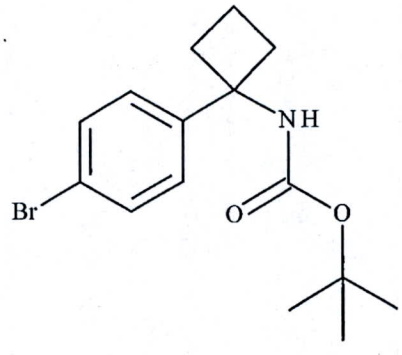
594

Intermédiaire 608 :

Obtenu à partir du (4-bromophényl)acétonitrile selon le **protocole V** en présence de 1,3-dibromopropane à la première étape

RMN ^{1}H (300 MHz ; DMSO-d_6) **:** δ 7,65 (m, 1H) ; 7,50-7,30 (dd, 4H) ; 2,35 (m, 4H) ; 2,00-1,75 (m, 2H) ; 1,30 (m, 9H)

IR (cm^{-1}) : 3346, 1683



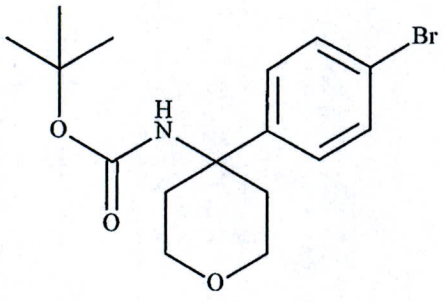
608

Intermédiaire 623 :

Obtenu à partir du (4-bromophényl)acétonitrile selon le **protocole V** en présence de 1-bromo-2-(2-bromoéthoxy)éthane à la première étape

RMN ^{1}H (300 MHz ; DMSO-d_6) **:** δ 7,50 (d, 2H); 7,30 (d, 2H); 3,75-3,55 (m, 4H); 2,20 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,30 (s large, 9H)

IR (cm^{-1}) : 3255-3135, 1692



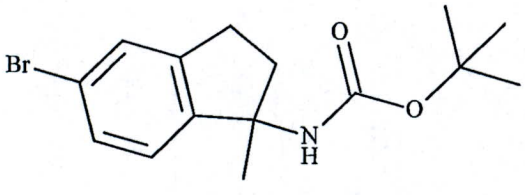
623

Intermédiaire 633 :

Obtenu à partir de la 5-bromoindèn-1-one commerciale selon la procédure utilisée pour préparer l'intermédiaire **87**

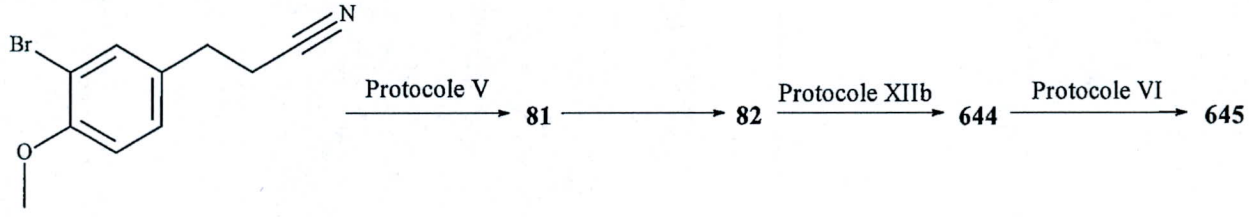
RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ 7,31 (d et s, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,38 (s, 9H)

IR (cm-1): 3347, 1694



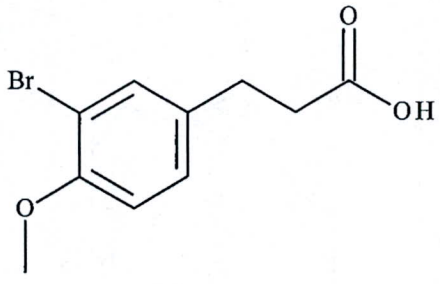
633

Intermédiaire 645 :



Intermédiaire 81 :

Obtenu à partir du 3-(3-bromo-4-méthoxyphényl)propanenitrile commercial selon le protocole décrit pour l'obtention de l'intermédiaire **599** (**protocole V**)



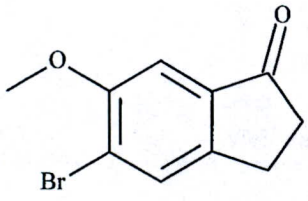
81

Intermédiaire 82 :

L'intermédiaire **81** est agité en présence de PCl_5 (44 g, 211 mmoles) pendant 2 heures 30 minutes, puis le mélange est concentré sous vide avec précaution. Le résidu dilué dans du chlorure de méthylène (960 mL) et refroidi à 0°C est traité par de l'$AlCl_3$ (28 g, 211 mmoles). Le mélange réactionnel est agité 2 heures à 15°C, puis il est versé avec précaution sur de la glace. Le mélange est extrait par de l'AcOEt, la phase organique est lavée successivement par de l'eau, par une solution aqueuse de NaOH 4N, à nouveau de l'eau et une solution d'HCl. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. Le résidu est concrétisé dans de l'éther isopropylique. L'intermédiaire **82** (39 g) est obtenu sous forme d'un solide.

RMN ^{1}H (300 MHz ; $CDCl_3$) **:** δ 7,70 (s, 1H); 7,20 (s, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,06 (t, 2H); 2,70 (t, 2H).

IR (cm^{-1}) : 1698

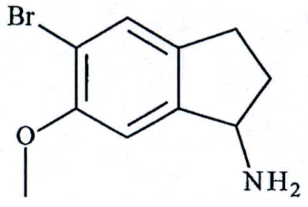


82

Intermédiaire 644 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **82** selon le **protocole XIIb**

RMN ^{1}H (300MHz ; $CDCl_3$): 7,35 (s, 1H); 6,90 (s, 1H), 4,30 (t, 1H); 3,90 (s, 3H), 2,85-2,7 (2m, 2H), 2,50 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,50 (m, 2H)



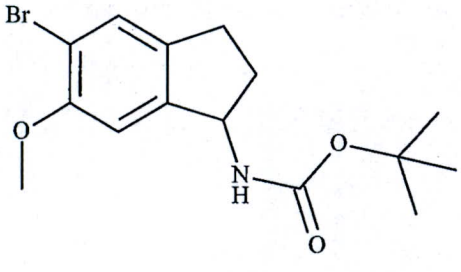
644

Intermédiaire 645 :

Obtenu par protection de l'intermédiaire **644** selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **158 (protocole VI)**

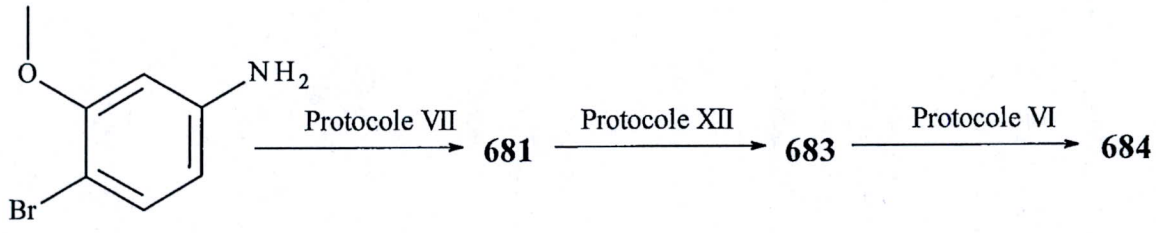
RMN ^{1}H (300MHz, DMSO-d6): δ 7,35 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,9-2,6 (2m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,45 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3309, 1682



645

Intermédiaire 684 :



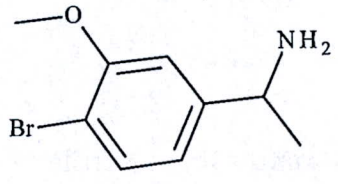
La synthèse de l'intermédiaire **681** est décrite au **protocole VII**

Intermédiaire 683 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **681** selon le **protocole XII**

RMN ^{1}H (300MHz ; $CDCl_3$): 7,40 (d, 1H), 7,15 (d, 1H); 6,90 (dd, 1H), 4,00 (quad, 1H) ; 3,85 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,20 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3750, 3000



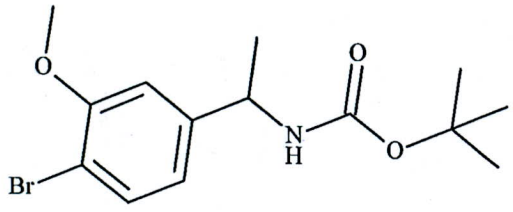
683

Intermédiaire 684 :

Obtenu par protection de l'intermédiaire **683** selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **158 (protocole VI)**

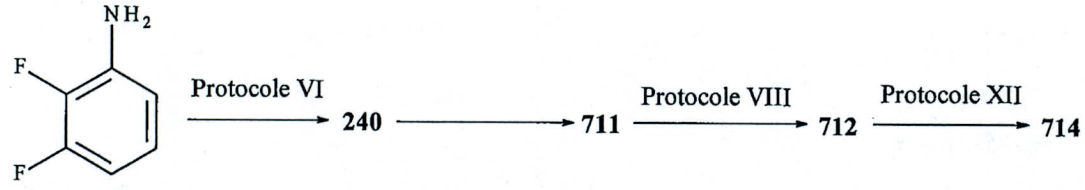
RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,50 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 4,60 (quint, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,38 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3286, 1690



684

Intermédiaire 714 :



Intermédiaire 240 :

4-bromo-2,3-difluorobenzonitrile

Obtenu à partir de la 2,3-difluoroaniline commerciale selon le protocole décrit pour la préparation de l'intermédiaire **156 (protocole VI)**

Intermédiaire 711 :

4-bromo-3-fluoro-2-(2-méthylpropoxy)benzonitrile

Obtenu à partir de l'intermédiaire **240** (5 g, 23 mmoles) et d'isobutanol (2,1 mL, 23mmoles) dans du DMF (100 mL) à 0°C en présence d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile (0,92 g).

Le milieu réactionnel est agité 72 heures à température ambiante, puis il est versé sur de l'eau et extrait par de l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée. Le résidu est purifié sur gel de silice (éluant cyclohexane/chlorure de méthylène 70/30 à 0/100). L'intermédiaire **711** (4,1 g) est obtenu.

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d6): δ 7,60 (s, 1H), 4.10 (d, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.00 (d, 6H)

IR (cm^{-1}): 2240

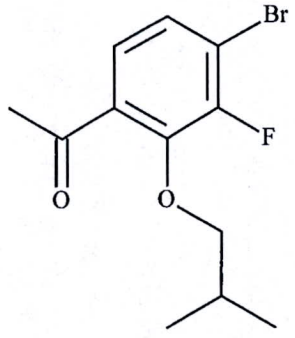
GC-EI (70 eV): M+. = 271

Intermédiaire 712 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **711** selon le **protocole VIII**

RMN ^{1}H (400 MHz ; DMSO-d_6) **:** δ 7,50 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H), 3,90 (d, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,00 (d, 6H)

IR (cm^{-1}) : 1686



712

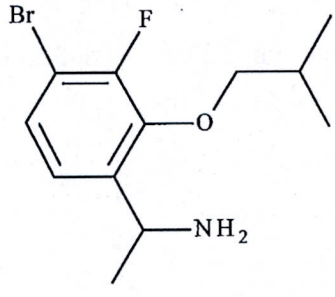
Intermédiaire 714 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **712** selon le **protocole XII**

RMN ^{1}H (400MHz ; DMSO-d_6): 8,70 (s large, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,60 (quad, 1H), 4,0-3,8 (2dd, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,50 (d, 3H), 1,00 (d, 6H)

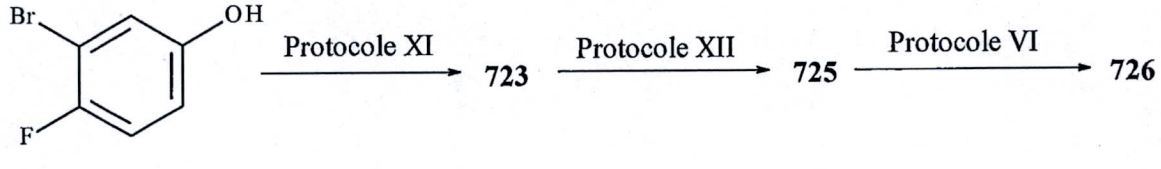
RMN ^{19}F: -123 (1F)

IR (cm^{-1}): 3154, 2000



714

Intermédiaire 726 :



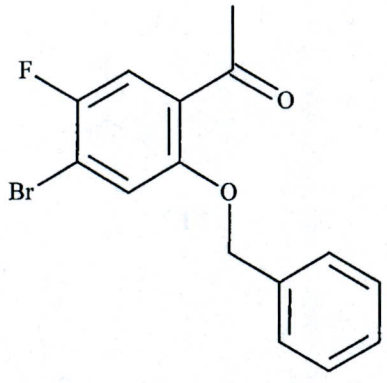
Intermédiaire 723 :

Obtenu à partir du 3-bromo-4-fluorophénol commercial selon le **protocole XI**

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d6): δ 7,68 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,44 (t, 2H), 7,38 (t, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,51 (s, 3H)

RMN ^{19}F: -117,49 (1F)

IR (cm^{-1}) : 1662



723

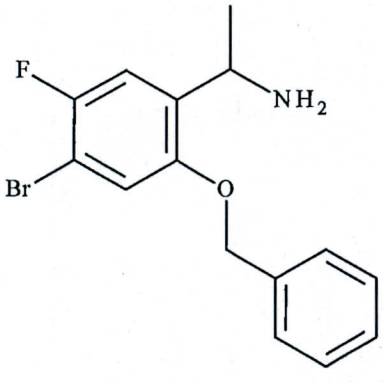
Intermédiaire 725 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **723** selon le **protocole XII**

RMN ^{1}H (300/400MHz: DMSO-d_6): 7,46 (d, 1H), 7,5-7,35 (m, 5H), 7,31 (d, 1H), 5,15 (2d, 2H), 4,26 (quad, 1H), 1,85 (slarge, 2H), 1,19 (d, 3H)

RMN ^{19}F: -117,8 (dd, 1F)

IR (cm^{-1}): 3154, 2000.



725