RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8,60 (ddd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 4,90 (quad, 1H), 4,60 (quad, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,50 (t, 3H), 1,20 (s, 9H)

IR (cm^{-1}) : 3240, 1667, 1633, 1605, 1568, 815, 758

Intermédiaire 345 :

{(1*R*)-6-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-5,7-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl}carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **343** et **125**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,20 (quad, 1H), 4,60 (quad, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,50 (t, 3H), 1,35 (s, 9H)

IR (cm^{-1}) : 3430, 1672, 1635, 1575, 1517, 1162

Intermédiaire 348 :

{(1*S*)-6-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-5,7-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl}carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **346** et **125**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,20 (quad, 1H), 4,60 (quad, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,50 (t, 3H), 1,35 (m, 9H)

IR (cm^{-1}) : 3430, 1673, 1636, 1575, 1517, 1162

Intermédiaire 369 :

(1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluoro-2-méthoxyphényl}éthyl) carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **367** et **125**

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,60 (quad, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)

RMN ^{19}F : -118, -129

IR (cm^{-1}) : 3390, 1682, 1675, 1517, 1162, 851-738

Intermédiaire 375 :

(1-{4-[(1-éthoxy-3-méthylisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluoro-2-méthoxyphényl}éthyl)carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **367** et **294**

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 8,50 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,40 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)

RMN ^{19}F : -118, -129

IR (cm^{-1}) : 3400, 1679, 1665, 1616, 1571, 1520, 1148, 860-691

Intermédiaire 380 :

(2-{4-[(1-éthoxy-4-méthylisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorophényl}propan-2-yl)carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **378** et **303**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8,45 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 4,55 (quad, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s large, 9H)

IR (cm^{-1}) : 3310, 1718, 1688, 1627

Intermédiaire 389 :

[1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3-fluoro-2-méthoxyphényl}éthyl] carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **387** et **125**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8,46 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,57 (quad, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,29 (d, 3H)

IR (cm^{-1}) : 3354, 1703, 1660

Intermédiaire 403 :

***N*-[(1*R*)-1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluoro-2-méthoxyphényl} éthyl]-2-méthylpropane-2-sulfinamide**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **401** et **125**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 5,80 (d, 1H), 4,75 (quint, 1H), 4,60 (quad, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,15 (s, 9H)

IR (cm^{-1}) : 3245, 1668, 1617, 1569, 816, 757

Intermédiaire 406 :

***N*-[(1*S*)-1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluoro-2-méthoxyphényl}éthyl]-2-méthylpropane-2-sulfinamide**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **404** et **125**

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 5,55 (d, 1H), 4,80 (quint, 1H), 4,60 (quad, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,50 (d, 3H), 1,15 (s, 9H)

IR (cm^{-1}) : 3230, 1668, 1617, 1569, 815, 757

Intermédiaire 417 :

{5-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl}carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **415** et **125**

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

IR (cm^{-1}) : 3385, 1680, 1662, 1569, 1511, 1162

Intermédiaire 425 :

{5-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl}carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **423** et **125**

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

IR (cm^{-1}) : 3385, 1680, 1662, 1569, 1510

Intermédiaire 432 :

(1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2-éthyl-3,5-difluorophényl}éthyl) carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **430** et **125**

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

IR (cm^{-1}) : 3358, 1677, 1631

Intermédiaire 446 :

(1-{6-(benzyloxy)-3-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2,4-difluorophényl}éthyl) carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **444** et **125**

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

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

IR (cm^{-1}) : 3490, 1709

Intermédiaire 467 :

(2-{3-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2,4-difluorophényl}propan-2-yl) carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **465** et **125**

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

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

IR (cm^{-1}) : 3345, 1697, 1672

Intermédiaire 480 :

***N*-(1-{3-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2,4-difluorophényl}propyl)-2-méthylpropane-2-sulfinamide**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **478** et **125**

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

IR (cm^{-1}) : 3197, 1670, 1264, 1050, 1018

Intermédiaire 486 :

2-{3-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2,4-difluorophényl}pyrrolidine-1-carboxylate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **484** et **125**

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

IR (cm^{-1}) : 1694, 1674, 1159

Pureté optique (SFC: Colonne ID 3µM 4,6x250 mm; CO_2 / (isopropanol/n-butylamine:100/0,5) : 75 / 25; Détection: 254nm) : > 99%.

Intermédiaire 494 :

[(1*R*)-1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorophényl}propyl] carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **492** et **125**

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

Intermédiaire 501 :

(1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorophényl}-2-méthylpropyl) carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **499** et **125**

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

RMN ^{19}F :-113,1

IR (cm^{-1}) : 3354, 1678, 1633

Intermédiaire 507 :

(1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorophényl}butyl)carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **505** et **125**

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

IR (cm^{-1}) : 3350, 1676, 1160

Intermédiaire 512 :

(1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorophényl}-3-méthylbutyl) carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **510** et **125**

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

IR (cm^{-1}) : 3380, 1681, 1673, 1663

Intermédiaire 523 :

2-{3-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2,4-difluorophényl}pyrrolidine-1-carboxylate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **521** et **125**

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

IR (cm^{-1}) : 1682, 1667

Pureté optique (SFC: Colonne ID 3µM 4,6x250 mm; CO_2 / (isopropanol/n-butylamine:100/0,5) : 75 / 25; Détection: 254nm) : > 99%.

Intermédiaire 528 :

***N*-(1-{3-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2-fluorophényl}éthyl)-2-méthylpropane-2-sulfinamide**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **526** et **125**

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

RMN ^{19}F: -118

IR (cm^{-1}) : 1663, 1051, 3203

Intermédiaire 552 :

(1-{2-(benzyloxy)-4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorophényl}éthyl) carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **550** et **125**

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

IR (cm^{-1}) : 3358, 1679

Intermédiaire 560 :

(1-{3-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2,4-difluoro-6-méthylphényl}éthyl) carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **558** et **125**

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

IR (cm^{-1}) : 3340, 1705, 1670, 1258, 1162

Intermédiaire 698 :

[{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorophényl}(3-méthoxyphényl) méthyl]carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **696** et **125**

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

IR (cm^{-1}) : 3342, 2980, 1675, 1632-1612, 1568, 1250, 1159

Intermédiaire 704 :

(2-cyclohexyl-1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorophényl}éthyl) carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **702** et **125**

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

IR (cm^{-1}) : 3359, 2924-2854, 1680-1634, 1616, 1526, 1252, 1164

Intermédiaire 708 :

(cyclohexylméthyl)(1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorophényl}éthyl)carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **706** et **125**

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

IR (cm^{-1}) : 1674, 1632, 1254-1150, 957, 816, 757

Intermédiaire 710 :

(1-{4-[(1-éthoxy-3-méthylisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorophényl}éthyl) carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de l'intermédiaire **278** et **294**

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

IR (cm^{-1}): 3349, 1672

Intermédiaire 732 :

(2-{4-[(1-éthoxy-3-méthylisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorophényl}propan-2-yl)carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **378** et **294**

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

IR (cm^{-1}) : 3331, 1687, 1669

Intermédiaire 734 :

(1-{4-[(1-éthoxy-3-méthylisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluoro-2-méthoxyphényl} éthyl)carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **367** et **294**

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

RMN 19F: -118, -129

IR (cm^{-1}) : 3259, 1697-1663

Intermédiaire 741 :

[1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3-fluoro-2-méthoxyphényl}éthyl] carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **739** et **125**

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

IR (cm^{-1}) : 3410, 1709, 1665, 1616, 1570, 1265, 1160, 813, 757

Les intermédiaires **448**, **546**, **555**, **562** et **730** ont été obtenus à partir d'intermédiaires préparés en utilisant le protocole de couplage **XXI** et décrit précedement.

Intermédiaire 546 :

(1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2-fluoro-3-méthoxyphényl}éthyl) carbamate de *tert*-butyle

L'intermédiaire **546** été obtenu par réaction de substitution nucléophile (MeONa/DMF) à partir de de l'intermédiaire **271**: On met en solution 4,8 g (10,5 mmoles) de l'intermédiaire **271** dans 150 mL de DMF sous courant d'azote. On ajoute en une seule fois 1,5 g (27,75 mmoles, 2,6 éq.) de méthylate de sodium en poudre. On agite à température ambiante la nuit. Un contrôle HPLC après 16h à température ambiante ne montre que 40% de produit formé. On rajoute 1,5 g (27,75 mmoles, 2,6 éq.) de méthylate de sodium en poudre et on laisse agiter 6 heures supplémentaires. On hydrolyse par ajout d'eau glacée. On extrait avec 3 fois 250 mL d'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur $MgSO_4$, puis filtrée et évaporée à sec. On obtient 18 g d'une huile contenant encore de la DMF. Le résidu est repris dans 200 mL d'eau, extrait par 5 fois 200 mL d'éther. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée à sec. On obtient 4,89 g d'une huile orangée qui est purifiée par flash-chromatographie sur silice, (éluant : gradient CH_2Cl_2-AcOEt : 99-1 à 90-10) pour donner 1,55 g de l'intermédiaire **546** sous la forme d'une meringue jaune et 1,6 g de fractions impures.

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

RMN ^{19}F :-137,1

IR (cm^{-1}) : 3342, 1701, 1664

L'intermédiaire **554** a été obtenu à partir de **552** selon la séquence suivante :

Intermédiaire 553 :

(1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluoro-2-hydroxyphényl}éthyl) carbamate de *tert*-butyle

Une solution de **552** (6,7 g, 12 mmoles) dans un mélange éthanol/AcOEt (500 mL, 1/1) est hydrogénée à pression atmospherique d'H_2 et à 60°C en présence de Pd/C 10% (0,2 g) pendant 7 heures. Le catalyseur est filtré, la concentration du filtrat conduit à l'intermédiaire **553** sous forme d'un solide (5,7 g).

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

IR (cm^{-1}) : 3350, 3500-2600, 1675

Intermédiaire 554 :

Trifluorométhanesulfonate de 6-{1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]éthyl}-3-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2,4-difluorophényle

Une solution à 0°C de **553** (5,6 g, 11 mmoles) dans la pyridine (45 mL) est traitée par de l'anhydride triflique (3,36 g, 11 mmoles). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures puis à nouveau refroidi à 0°C et traité avec de l'anhydride triflique (0,2 éq.) jusqu'à conversion totale. La pyridine est évaporée sous vide, le résidu est repris par de l'eau et de l'AcOEt. La phase organique est lavée par une solution saturée de NaCl, séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée. Par chromatographie sur silice (éluant CH_2Cl_2/AcOEt 100/0 à 95/5) l'intermédiaire **554** est obtenu sous forme d'un solide (6,2 g).

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

IR (cm^{-1}) : 3375, 1675

LCMS [M+H]+: 604

L'intermédiaire **448** a été obtenu en deux étapes à partir de l'intermédiaire **446 :** l'intermédiaire **446** a été transformé en phénol **447** selon le protocole décrit pour l'obtention de **553.** Le phénol **447** a été traité par de l'iodure de méthyle selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **93**.

Intermédiaire 448:

(1-{3-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2,4-difluoro-6-méthoxyphényl}éthyl) carbamate de *tert*-butyle

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

IR (cm^{-1}) : 3455, 1707, 1163

L'intermédiaire **554** a été utilisé pour préparer les intermédiaires **555** et **562:**

Intermédiaire 555 :

(1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluoro-2-méthylphényl}éthyl) carbamate de *tert*-butyle

Un mélange de **554** (1 g, 1,65 mmoles), de triméthyl-boroxine (0,42 g, 3,3 mmoles), de K_2CO_3 (0.91 g, 6 mmoles) dans le 1,4-dioxane (15 mL) dégazé par N_2 pendant 15minutes est traité avec du $Pd(PPh_3)_4$ (0,38 g, 0,3 mmoles). Le milieu est chauffé au reflux 1 heure. Après retour à température ambiante le solide est filtré, le filtrat est concentré sous vide. Par chromatographie sur silice (éluant CH_2Cl_2/AcOEt 100/0 à 50/50) 0,7 g de l'intermédiaire **555** sont obtenus.

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

IR (cm^{-1}): 3369, 1682-1672

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

L'intermédiaire **562** a été obtenu à partir de l'intermédiaire **554** selon la séquence :

Intermédiaire 561 :

(1-{2-éthényl-4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorophényl}éthyl) carbamate de *tert*-butyle

A une solution dégazée par N_2, de l'intermédiaire **554** (1 g) dans du 1,4-dioxane (20 mL) sont ajoutés du vinyl-tributyl-étain (0,58 g) et du $Pd(PPh_3)_4$ (50 mg) et du LiCl (0,2 g,). Le mélange est chauffé à 100°C pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est traité par une solution aqueuse de KF à10%, les sels sont filtrés et le filtrat est extrait par de l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO4 et concentrée sous vide. Par chromatographie sur silice (éluant CH_2Cl_2/AcOEt 100/0 à 90/5) l'intermédiaire **561** est obtenu sous forme d'un solide amorphe (0,7 g).

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

IR (cm^{-1}) : 3367, 1683-1670

Le traitement de l'intermédiaire **561** selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **395** a conduit à l'obtention de **562**.

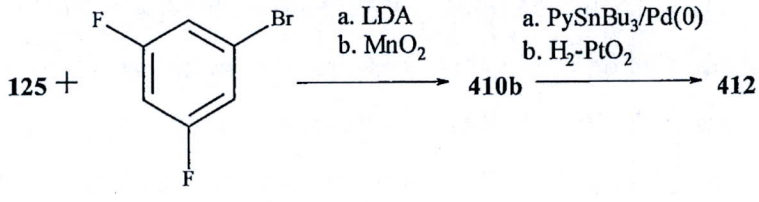
Intermédiaire 562:

(1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2-éthyl-3,5-difluorophényl}éthyl) carbamate de *tert*-butyle

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

LCMS [M+H]+: 484

L'intermédiaire **412** a été obtenu selon le protocole suivant:



Intermédiaire 410b :

(4-bromo-2,6-difluorophényl)(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage du 1-bromo-3,5-difluorobenzène et **125**

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

IR (cm^{-1}) : 1668.

Intermédiaire 412 :

[2,6-difluoro-4-(pipéridin-2-yl)phényl](1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone

Etape 1 :

A une solution dégazée à l'azote de l'intermédiaire **410b** (1,1 g) dans du DMF anhydre (20 mL) est ajouté de la 2-(tributylstannyl)-pyridine (1 g, 2,7 mmoles) et du $Pd(PPh_3)_4$ (500 mg, 0,43 mmoles) . Le milieu réactionnel est chauffé à 100°C pendant 20 heures, puis il est dilué par de l'acétate d'éthyle et de l'eau. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur silice (éluant : gradient CH_2Cl_2-AcOEt : 99-1 à 85-15). L'intermédiaire attendu (700 mg) est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

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

IR (cm^{-1}) : 1668

Etape 2 :

A une solution de l'intermédiaire obtenu ci-dessus (700 mg, 1,79 mmoles) dans 45 mL de méthanol sont ajoutés 0,4 mL d'une solution concentrée d'HCl à 37% et 140 mg de PtO_2. Le mélange réactionnel est hydrogéné à température ambiante et sous pression atmosphérique d'H_2 pendant 15 heures. Le catalyseur est filtré, et le filtrat est concentré sous vide. Le résidu mis en suspension dans l'eau est traité par une solution aqueuse de soude 10N et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée sous vide. Le produit est purifié sur Phase Strategy RP 15 µm, éluant : eau-acétonitrile-acide trifluoroacétique. Après évaporation de l'acétonitrile, la phase aqueuse est basifiée par ajout de soude 10N puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée sous vide. L'intermédiaire **412** (180 mg) est obtenu sous la forme d'une huile qui cristallise à température ambiante.

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

IR (cm^{-1}) : 1667

Les produits **P66** et **P134** ont été obtenus respectivement à partir des intermédiaires **380** et **732** selon la procédure décrite pour le produit **P68**.

Les autres intermédiaires cétones obtenus par le protocole **XXI** ont été déprotégés en milieu acide (HCl 4N ou éther chlorhydrique 2N) pour conduire aux produits finaux, selon les procédures décrites pour les produits **P17** et **P110**.

Produit	Issu de	Nomenclature Description analytique
P41	236	**Chlorhydrate de 5-[(1-amino-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-5-yl)carbonyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,60 (s, 1H), 8,65 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (d et t, 2H), 7,40 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,12 (m, 1H) **IR (cm^{-1}) :** 1687-1671, 1629 **HRMS (ESI)**: m/z théorique pour $C_{19}H_{15}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 341,1102, mesuré 341,1107
P44	262	**Chlorhydrate de 5-[(3-amino-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-5-yl)carbonyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11,70 (s, 1H), 8,65 (s large, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,40 (2d, 2H), 7,30 (d, 1H), 4,90 (dd, 1H), 3,35-3,00 (2m, 2H), 2,55-2,20 (2m, 2H) **IR (cm^{-1})**: 3250-2480, 1687-1672 **HRMS (ESI):** m/z théorique pour $C_{19}H_{15}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 341,1102, mesuré 341,1107
P46	271	**Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-2,3-difluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,60 (m, 1H), 9,00-8,50 (m, 3H), 8,50 (d large, 1H), 7,85 (d large, 1H), 7,65 (t large, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,70 (quad, 1H), 1,6 (d, 3H) **IR (cm^{-1}) :** 3200-1950, 1671, 1632 **HRMS (ESI)**: m/z théorique pour $C_{18}H_{15}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 329,1101, mesuré 329,1102
P49	296	**Chlorhydrate de 5-{4-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorobenzoyl}-3-méthylisoquinoléin-1(2*H*)-one**

		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,80 (s, 1H), 8,75 (s, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,55 (quad, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) **IR (cm^{-1}) :** 3237-2450, 1687-1672, 1622 **HRMS (ESI)**: m/z théorique pour $C_{19}H_{17}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 343,1258, mesuré 343,1256
P50	**305**	**Chlorhydrate de 5-{4-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorobenzoyl}-4-méthylisoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,60 (s, 1H), 8,75 (s, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,55 (quad, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) **IR (cm^{-1}) :** 3158, 3120-2432, 1676, 1633 **HRMS (ESI)**: m/z théorique pour $C_{19}H_{17}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 343,1258, mesuré 343,1274
P53	**319**	**Chlorhydrate de 5-[(1-amino-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-5-yl)carbonyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,60 (s, 1H), 8,65 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,12 (m, 1H) **IR (cm^{-1})** : 3600-2600, 1687, 1633 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{19}H_{15}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 341,1101, mesuré 341,1101 **Pureté optique** (SFC:colonne AD 3µM 4,6x250 mm ; éluant: CO_2 / (isopropanol/diéthylamine:100/0,5) : 70 / 30 ; détection:255nm) : >99%. (absence de **P58**)
P55	**328**	**Chlorhydrate de 5-{4-[(1*S*)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorobenzoyl}-4-méthylisoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,50 (s, 1H), 8,65 (m, 3H), 8,48 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 4,55 (s large, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)

		RMN ^{19}F : -108,2 **IR (cm^{-1}) :** 3500-2500, 1680, 1632 **MS (DEI 70 eV)** : m/z 342,1
P56	**333**	**Chlorhydrate de 5-{3-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorobenzoyl}isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,80 (s large, 1H), 8,80 (s large, 3H), 8,55 (d, 1H), 8,00 (d et dd, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (t et d, 3H), 4,62 (quad, 1H), 1,60 (d, 3H) **RMN ^{19}F :** -112, -115 **IR (cm^{-1}) :** 3450-2480, 1668, 1619, 1589, 1273-1237 **HRMS (ESI)**: m/z théorique pour $C_{18}H_{15}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 329,1102, mesuré 329,1115 **Pureté optique** (SFC:colonne ID 5µM 4,6x250 mm ; éluant: CO_2 / (isopropanol/n-butylamine:100/0,5): 75 / 25 ; détection: 254nm) : >99%. (absence de **P57**) α_D (589nM) = -3,09 (c = 0,0097 g/mL, DMSO) à 20°C
P57	**336**	**Chlorhydrate de 5-{3-[(1*S*)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorobenzoyl}isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,80 (s large, 1H), 8,80 (s large, 3H), 8,60 (d, 1H), 8,00 (d et dd, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,50 (t et d, 3H), 4,68 (quad, 1H), 1,62 (d, 3H) **RMN ^{19}F :** -111, -115 **IR (cm^{-1})**: 3450-2480, 1674, 1612, 1589, 1262-1222 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{18}F_2H_{15}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 329,1102, mesuré 329,1105 **Pureté optique** (SFC: colonne ID 5µM 4,6x250 mm ; éluant: CO_2 / (isopropanol/n-butylamine:100/0,5) : 75 / 25 ; détection:254nm) : >99%. (absence de **P56**) α_D (589nM) = 3,43 (c = 1, DMSO) à 20°C
P58	**339**	**Chlorhydrate de 5-[(1-amino-4,6-difluoro-2,3-dihydro-**

		1*H*-indén-5-yl)carbonyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,60 (s, 1H), 8,65 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,12 (m, 1H) **IR (cm^{-1}) :** 3410-2390, 1675, 1632, 1600, 879-740 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{19}H_{15}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 341,1101, mesuré 341,1104 **Pureté optique** (SFC:colonne AD 3µM 4,6x250 mm ; éluant: CO_2 / (isopropanol/ diéthylamine:100/0,5) : 70/30; détection:255nm): >99%.(absence de **P53**)
P59	**345**	**Chlorhydrate de 5-{[(3*R*)-3-amino-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-5-yl]carbonyl}isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,70 (m, 1H), 8,65 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (2d, 2H), 7,30 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,20 (m, 1H) **IR (cm^{-1}) :** 3200-2300, 1657, 1628 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{19}H_{15}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 341,1102, mesuré 341,1104 **Pureté optique** (SFC:colonne AD-H 3µM 4,6x250 mm ; éluant: CO_2 / (méthanol/butylamine:100/0,5) : 65 / 35 ; détection: 308nm) : >99%. (absence de **P60**) α_D (589nM) = -27,7 (c = 0,009 g/mL, MeOH) à 20°C□

P60	**348**	**Chlorhydrate de 5-{[(3*S*)-3-amino-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-5-yl]carbonyl}isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,70 (m, 1H), 8,65 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (2d, 2H), 7,30 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,2 (m, 1H) **IR (cm^{-1})** : 3200-2300, 1657, 1627 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{19}H_{15}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 341,1102, mesuré 341,1101 **Pureté optique** (SFC: colonne AD-H 3µM 4,6x250 mm ; éluant: CO_2 / (méthanol/butylamine:100/0,5) : 65 / 35 ; détection: 308nm) : >99%. (absence de **P59**)
P63	**369**	**Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-2,6-difluoro-3-méthoxybenzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,70 (m, 1H), 8,80 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (s large, 2H), 4,70 (quad, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) **IR (cm^{-1})** : 3410-2080, 1666, 1629, 1610, 1589, 832-702 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{19}H_{17}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 359,1207, mesuré 359,1232
P65	**375**	**Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-2,6-difluoro-3-méthoxybenzoyl]-3-méthylisoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,70 (m, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,70 (quad, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) **IR (cm^{-1})** : 3430-2250, 1666, 1632, 1595, 838-687 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{20}H_{19}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 373,1364, mesuré 373,1365
P66	**380**	**Méthanesulfonate de 5-[4-(2-aminopropan-2-yl)-2,6-**

		difluorobenzoyl]-4-méthylisoquinoléin-1(2*H*)-one **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,50 (d, 1H), 8,70-8,50 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,15 (d large, 1H), 1,95 (s large, 3H), 1,65 (s, 6H) **IR (cm^{-1}) :** 3300-2200, 1682, 1634, 1162, 1035 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{20}F_2H_{19}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 357,1415, mesuré 357,1423 m/z théorique pour $C_{20}F_2H_{19}N_2O_2$ $[M+H-NH_3]^+$ 340,1149, mesuré 340,1142
P67	**389**	**Chlorhydrate de 5-{4-[-1-aminoéthyl]-2-fluoro-3-méthoxybenzoyl}isoquinoléin-1(2*H*)-one, énantiomère 1** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,57 (d, 1H), 8,55 (m, 3H), 8,47 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,67 (quad, 1H), 3,93 (d, 3H), 1,52 (d, 3H) **IR (cm^{-1}) :** 3300-2500, 1665, 1627 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{19}H_{18}FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 341,1301, mesuré 341,1297; m/z théorique pour $C_{19}FH_{18}N_2O_3$ $[M+H-NH_3]^+$ 324,1036, mesuré 324,1014 **Pureté optique** (colonne AD-H 5µM 4,6x250 mm ; éluant: EtOH/ CH_3CN/butylamine:95/5/0,1) ; détection: 260nm) : >99%. α_D (589nM) = -6,99 (c = 0,01 g/mL, MeOH) à 20°C

P70	**395**	**Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-2,6-difluorobenzoyl]-4-éthylisoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,60 (d, 1H), 8,75 (s large, 3H), 8,47 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 4,52 (s large, 1H), 2,33 (quad, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,10 (t, 3H) **RMN ^{19}F :** -108,7 **IR (cm^{-1}) :** 3300-2000, 1676, 1631 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{20}H_{19}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 357,1415, mesuré 357,1415
P72	**403**	**Chlorhydrate de 5-{4-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-2,6-difluoro-3-méthoxybenzoyl}isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,70 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,55 (m, 3H), 7,95 (dd, 1H), 7,60 (t et dd, 2H), 7,40 (m, 2H), 4,70 (quad, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,50 (d, 3H) **IR (cm^{-1}) :** 3300-2300, 1687, 1649, 1630, 1589 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{19}H_{17}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 359,1207, mesuré 359,1189. **Pureté optique** (SFC: colonne ID 5µM 4,6x250 mm ; éluant: CO_2 / (isopropanol/butylamine:100/0,5) : 70 / 30 ; détection: 256nm) : >99%. (absence de **P73**)
P73	**406**	**Chlorhydrate de 5-{4-[(1*S*)-1-aminoéthyl]-2,6-difluoro-3-méthoxybenzoyl}isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,70 (m, 1H), 8,60 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,40 (m, 2H), 4,70 (quad, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,50 (d, 3H) **IR (cm^{-1}) :** 3300-2300, 1687, 1649, 1630, 1589 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{19}H_{17}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 359,1207, mesuré 359,1215. **Pureté optique** (colonne ID 5µM 4,6x250 mm ; éluant: CO_2/(isopropanol/ butylamine :100/0,5) : 70 / 30 ; détection:

		256nm) : >99%. (absence de **P72**)
P75	**412**	**Chlorhydrate de 5-[2,6-difluoro-4-(pipéridin-2-yl)benzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,67 (s large, 1H), 9,46 (m, 2H), 8,54 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 4,37 (dd, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,00-1,50 (m, 5H) **IR (cm^{-1})** : 3200-2400, 1673, 1632 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{21}H_{19}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 369,1415, mesuré 369,1415.
P80	**432**	**Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-3-éthyl-2,6-difluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,70 (m, 1H), 8,80 (m, 3H), 8,50 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,40 (s large, 2H), 4,65 (quad, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,60 (d, 3H), 1,10 (t, 3H) **IR (cm^{-1})** : 3500-2250, 1673-1624, 1594, 788-697 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{20}H_{19}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 357,1415, mesuré 357,1396.
P81	**433**	**Chlorhydrate de 5-{4-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorobenzoyl}-4-chloroisoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 12,10-11,60 (s large, 1H), 8,90-8,40 (s large, 3H), 8,42 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 4,50 (quad, 1H), 1,51 (d, 3H) **IR (cm^{-1})** : 3600-2400, 1671, 1648 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{18}H_{14}ClF_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 363,0712, mesuré 363,0706. α_D (589nM) = 4,39 (c = 1, DMSO) à 20°C
P82	**434**	**Chlorhydrate de 5-{4-[(1*S*)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorobenzoyl}-4-chloroisoquinoléin-1(2*H*)-one**

		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 12,10-11,60 (s large, 1H), 8,90-8,40 (s large, 3H), 8,42 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 4,50 (quad, 1H), 1,51 (d, 3H) **RMN ^{19}F :** -107,2 **IR (cm^{-1}) :** 3600-2400, 1681, 1634 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{18}H_{14}ClF_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 363,0712, mesuré 363,0701. α_D (589nM) = -4,4 (c = 1, DMSO) à 20°C
P85	**448**	**Chlorhydrate de 5-[3-(1-aminoéthyl)-2,6-difluoro-4-méthoxybenzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,60 (s large, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,29 (s large, 3H), 7,93 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,60 (quad, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,52 (d, 6H) **RMN ^{19}F :** -109, -115 **IR (cm^{-1}) :** 3200-2600, 1674, 1650, 1625, 1144, 1052, 781 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{19}H_{17}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 359,1207, mesuré 359,1212.
P88	**467**	**Chlorhydrate de 5-[3-(2-aminopropan-2-yl)-2,6-difluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,70 (s, 1H), 8,83 (s large, 3H), 8,54 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,45 (2d, 2H), 7,40 (m, 1H), 1,70 (s, 6H) **RMN ^{19}F :** -109,7, -112,6 **IR (cm^{-1}) :** 3200-2500, 1684, 1625 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{19}H_{17}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 343,1258, mesuré 343,1265.
P90	**480**	**Chlorhydrate de 5-[3-(1-aminopropyl)-2,6-difluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,70 (s large, 1H), 8,54 (s large, 3H), 8,53 (d, 1H), 7,93 (2m, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,45

		(t, 1H), 7,42 (s, 2H), 4,39 (dd, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 0.82 (t, 3H) **IR (cm^{-1}) :** 3350-2500, 1675, 1630, 1026, 1006 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{19}H_{17}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 343,1258, mesuré 343,1248 **Pureté optique** (SFC: colonne Whelk (S, S) 5µM 4,6x250 mm ; éluant: CO_2 / (isopropanol/Diéthylamine:100/0,5) : 70 / 30 ; détection: 254nm) : >99%.
P91	**486**	**Chlorhydrate de 5-[2,6-difluoro-3-(pyrrolidin-2-yl)benzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,70 (s large, 1H), 9,50 (s large, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,42 (m, 3H), 4,76 (dd, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,38-2,13-1,99 (m, 4H) **IR (cm^{-1}) :** 3250-2400, 1687, 1667, 787 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{20}H_{17}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 355,1258, mesuré 355,1267. **Pureté optique** (SFC: colonne ID 5µM 4,6x250 mm ; éluant: CO_2 / (isopropanol/Diéthylamine:100/0,5) : 70 / 30 ; détection: 255nm) : >99%. (absence de **P99**)
P92	**494**	**Chlorhydrate de 5-{4-[(1*R*)-1-aminopropyl]-2,6-difluorobenzoyl}isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,80 (s large, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,40 (m, 2H), 4,30 (dd, 1H), 2,05-1,85 (m, 2H), 0.85 (t, 3H) **IR (cm^{-1}) :** 3300-2100, 1670, 1624 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{19}H_{17}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 343,1258, mesuré 343,1248.
P93	**501**	**Chlorhydrate de 5-[4-(1-amino-2-méthylpropyl)-2,6-difluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^1H** (300-500 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,67 (s large, 1H),

		8,61 (s large, 3H), 8,54 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,39 (s, 2H), 4,13 (d, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,06-0.81 (d, 6H) **IR (cm^{-1}) :** 3500-2500, 1626, 1524, 1480 **RMN ^{19}F :** -111,3 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{20}H_{19}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 357,1415, mesuré 357,1409.
P94	**507**	**Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminobutyl)-2,6-difluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,70 (s, 1H), 8,80 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 0.90 (t, 3H) **IR (cm^{-1}) :** 3200, 2800, 1632 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{20}H_{19}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 357,1415, mesuré 357,1422.
P95	**512**	**Chlorhydrate de 5-[4-(1-amino-3-méthylbutyl)-2,6-difluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,70 (m, 1H), 8,75 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 4,40 (t, 1H), 1,85 (dd, 2H), 1,45 (m, 1H), 0,90 (2d, 6H) **IR (cm^{-1}) :** 3165, 2870, 1658, 1216 **HRMS (ESI):** m/z théorique pour $C_{21}H_{21}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 371,1571, mesuré 371,1576.
P99	**523**	**Chlorhydrate de 5-[2,6-difluoro-3-(pyrrolidin-2-yl)benzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 11,69 (d, 1H), 9,64 (m, 2H), 8,55 (d large, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,5-7,35 (m, 3H), 4,8 (dd, 1H), 3,3 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,2-2,05 (2m, 2H), 2,00 (m, 1H) **IR (cm^{-1}) :** 3300-2000, 1686, 1666 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{20}H_{17}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 355,1258, mesuré 355,1266.

		Pureté optique (SFC: colonne ID 5µM 4,6x250 mm ; éluant: CO_2 / (isopropanol/Diéthylamine:100/0,5) : 70 / 30 ; détection: 255nm) : >99%. (absence de **P91**)
P100	**528**	**Chlorhydrate de 5-[3-(1-aminoéthyl)-2-fluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,57 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,65 (m, 3H), 4,62 (quad, 1H), 1,55 (d, 3H) **IR (cm^{-1})** : 3167, 3000-2000, 1664, 1630 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{18}H_{16}FN_2O_2$ $[M+H]^+$ 311,1196, mesuré 311,1195. **Pureté optique** (SFC: colonne ID 3µM 4,6x250 mm ; éluant: CO_2 / (isopropanol/Diéthylamine:100/0,5) : 70 / 30 ; détection: 253nm) : >99%. (absence de **P108**)
P104	**546**	**Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-3-fluoro-2-méthoxybenzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,57 (m, 1H), 8,59 (s large, 3H), 8,46 (d large, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,68 (quad, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,57 (d, 3H) **IR (cm^{-1})** : 3650-2400, 1678, 1651, 783, 752 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{19}H_{18}FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 341,1301, mesuré 341,1292
P105	**555**	**Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-2,6-difluoro-3-méthylbenzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,67 (s large, 1H), 8,62 (s large, 3H), 8,53 (dd, 1H), 7,88 (d large, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 4,69 (quad, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,53 (d, 3H). **IR (cm^{-1})** : 3350-2000, 1672, 1626 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{19}H_{17}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$

		343,1253, mesuré 343,1244
P106	**560**	**Chlorhydrate de 5-[3-(1-aminoéthyl)-2,6-difluoro-4-méthylbenzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,7 (m, 1H), 8,55 (m, 4H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 1,50 (m, 6H). **IR (cm^{-1})** : 2859, 1622, 789-747-709 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{19}H_{17}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 343,1253, mesuré 343,1246
P107	**562**	**Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-3-éthyl-2,6-difluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,68 (s large, 1H), 8,59 (s large, 3H), 8,54 (d largel, 1H), 7,88 (d large, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 4,67 (quad, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,13 (t, 3H) **IR (cm^{-1})** : 3200-2500, 1674, 789 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{20}H_{19}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 357,1409, mesuré 357,1403.
P128	**698**	**Chlorhydrate de 5-{4-[amino(3-méthoxyphényl)méthyl]-2,6-difluorobenzoyl}isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,65 (s large, 1H), 9,30 (s large, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,80 (s, 3H) **IR (cm^{-1})** : 3300-2400, 1661, 1627-1591, 1259, 783 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{24}H_{19}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 421,1364, mesuré 421,1346
P129	**704**	**Chlorhydrate de 5-[4-(1-amino-2-cyclohexyléthyl)-2,6-difluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,70 (s large, 1H), 8,75 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 1,95-0.85 (3m, 13H)

		IR (cm^{-1}) : 3387, 3150-2600, 2923-2851, 1661-1631, 1591, 1260 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{24}H_{25}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 411,1884, mesuré 411,1869
P130	**708**	**Chlorhydrate de 5-(4-{1-[(cyclohexylméthyl)amino]éthyl}-2,6-difluorobenzoyl)isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^1H** (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 8,50 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,35 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,75-0.90 (3m, 11H), 1,65 (d, 3H) **IR (cm^{-1}) :** 3163, 3019, 2921-2854, 2661, 1692-1673, 1634-1592, 1437, 1237 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{25}H_{27}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 425,2041, mesuré 425,2042
P131	**710**	**Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-2,6-difluorobenzoyl]-3-méthylisoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,80-11,60 (m, 1H), 9,00-8,60 (m, 3H), 8,50 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (s large, 1H), 4,55 (quad, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) **IR (cm^{-1}) :** 3200-2300, 1672 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{19}F_2H_{17}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 343,1258, mesuré 343,1268; m/z théorique pour $C_{19}H_{17}F_2N_2O_2$ $[M+H-NH_3]^+$ 326,0993, trouvé 326,0991

P133	**730**	**Chlorhydrate de 5-{4-(1-aminoéthyl)-5-[2-(diméthylamino)éthoxy]-2-fluorobenzoyl}isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,70 (m, 1H), 10.80 (m, 1H), 8,60 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,00 (t, 1H), 5,00 (quad, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,85 (s large, 6H), 1,55 (d, 3H) **IR (cm^{-1})** : 3367, 2800-2300, 1655, 1627, 1481 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{22}H_{25}FN_3O_3$ $[M+H]^+$ 398,1880, mesuré 398,1881
P134	**732**	**Méthanesulfonate de 5-[4-(2-aminopropan-2-yl)-2,6-difluorobenzoyl]-3-méthylisoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,80-11,60 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,50-8,30 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 2,30 (s large, 3H), 1,70 (s, 6H) **IR (cm^{-1})** : 3300-2000, 1675, 1632, 1176 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{20}H_{19}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 357,1415, mesuré 357,1412
P135	**734**	**Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-2,6-difluoro-3-méthoxybenzoyl]-3-méthylisoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,70 (m, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,70 (quad, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) **IR (cm^{-1})** : 3430-2250, 1666, 1632, 1595, 838-687 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{20}H_{19}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 373,1364, mesuré 373,1365
P137	**741**	**Chlorhydrate de 5-{4-[-1-aminoéthyl]-2-fluoro-3-méthoxybenzoyl}isoquinoléin-1(2*H*)-one, énantiomère 2** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,60 (d, 1H), 8,70 (s large, 3H), 8,45 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,45 (dd,

		1H), 7,42 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,68 (quad, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) **IR (cm^{-1}) :** 3300-2200, 1664, 1621 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{19}FH_{18}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 341,1301, mesuré 341,1298; m/z théorique pour $C_{19}H_{18}FN_2O_3$ $[M+H-NH_3]^+$ 324,1012, trouvé 324,1036 **Pureté optique** (colonne AD-H 5µM 4,6x250 mm ; éluant: EtOH/ CH_3CN/butylamine:95/5/0,1) ; détection: 260nm) : >99%. (absence de **P67**) α_D (589nM) = 6,85 (c = 0,01 g/mL, MeOH) à 20°C

Protocole XXII : Méthode alternative de préparation des composés de formule (I) pour lesquels X représente -C(=O)

Les composés de formule (I) pour lesquels X représente -C(=O)peuvent également être préparés par réaction de couplage par échange halogène metal d'un dérivé halo-isoquinoléine selon l'exemple de la synthèse de l'intermédiaire **106** :



Intermédiaire 105 :

2,2,2-trifluoro-*N*-(1-{3-fluoro-4-[hydroxy(isoquinoléin-5-yl)méthyl]-5-méthoxyphényl}éthyl)acétamide

A une solution de l'intermédiaire **2** (1 g, 4,8 mmoles) dans du THF anhydre (15 mL) sous N_2 et refroidie à -78°C, est ajouté une solution de *n*-BuLi (2,5N/hexane) (2,1 mL) en maintenant la température inférieure à -70°C. La solution résultante est agitée 20 minutes à -78°C puis une solution de l'intermédiaire **104** (1,3 g, 4,4 mmoles) dans du THF anhydre (15 mL) est ajoutée en maintenant la température inférieure à -70°C. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à -78°C puis 1h30 à -50°C puis il est hydrolysé, extrait avec de l'AcOEt. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ et évaporée sous vide.

Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur silice (éluant : CH_2Cl_2 / AcOEt : gradient : 100/0 à 90/10). L'intermédiaire **105** (1 g) est obtenu.

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

IR (cm^{-1}) : 3400-3100, 1707, 1209-1183-1157, 733

Intermédiaire 106 :

2,2,2-trifluoro-*N*-{1-[3-fluoro-4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-5-méthoxyphényl] éthyl}acétamide

A une solution de (0,68 g 1,61 mmoles) de l'intermédiaire **105** dans du chlorure de méthylène (100 mL) est ajouté du MnO_2 (2,6 g, 30 mmoles). Le mélange est agité 17 heures à température ambiante puis le MnO_2 est filtré. L'évaporation du filtrat conduit à l'obtention de l'intermédiaire **106** (450 mg) sous la forme d'un solide.

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

IR (cm^{-1}) : 3125 (faible), 1717, 1677, 1621 et 1590, 1570, 1208-1095, 833-667

Cette séquence a été utilisée pour préparer les intermédiaires suivants :

Intermédiaire 20 :

2,2,2-trifluoro-*N*-{(1*R*)-1-[4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-3-méthoxyphényl] éthyl}acétamide

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **18** et **2**

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

IR (cm^{-1}): 3125, 1708, 1653, 1608, 1568, 1204-1181-1149, 831-760-734

Intermédiaire 96

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

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **94** et **2**

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

IR (cm^{-1}) : 3395, 1708, 1652, 1610, 1595, 1572 . 1200-1148, 830-700

Intermédiaire 264 :

***N*-[(1*R*)-1-{8-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromén-5-yl}éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **94** et **124**

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

IR (cm-1) : 3294, 1724, 1700, 1656, 1100-1280

LCMS [M+H]+ = 472

Pureté optique (SFC: Colonne IA 3µM 4,6x250 mm; CO_2 / (éthanol/diéthylamine:100/0,5) : 80 / 20; Détection: 215nm) : > 99%.

α_D (589nM) = +65.93 (c=0.010gmL, MeOH, 20°C).

Intermédiaire 359 :

***N*-[(1*S*)-1-{8-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromén-5-yl}éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **357** et **124**

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

IR (cm^{-1}) : 3286, 1702, 1651

Pureté optique (SFC: Colonne IA 3µM 4,6x250 mm; CO_2 / (éthanol/diéthylamine:100/0,5) : 80 / 20; Détection: 215nm) : > 99%.

Intermédiaire 399 :

(2-{3-chloro-4-[(1-éthoxy-4-méthylisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}propan-2-yl)carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **193** et **301**

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

IR (cm^{-1}): 3313, 1684-1658

Intermédiaire 455 :

***N*-{8-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromén-4-yl}-2,2,2-trifluoroacétamide**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **453**et **124**

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

IR (cm^{-1}) : 3280, 1703, 1655

Intermédiaire 514 :

***N*-[(1*R*)-1-{8-[(1-éthoxy-4-méthylisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromén-5-yl}éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **94** et **302**

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

RMN ^{19}F :-73, **IR (cm^{-1})** : 3270, 1722

Intermédiaire 544 :

***N*-[(1*R*)-1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3-méthoxyphényl}éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **18** et **124**

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

IR (cm^{-1}) : 3290, 1698, 1651

Intermédiaire 641 :

2,2,2-trifluoro-*N*-{(1*S*)-1-[4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-3-méthoxyphényl] éthyl}acétamide

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **639** et **2**

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

IR (cm^{-1}) : 3222, 1710, 1651, 1608, 1569

Intermédiaire 736 :

(2-{3-chloro-4-[(1-éthoxy-3-méthylisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}propan-2-yl)carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **397** et **293**

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

IR (cm^{-1}) : 3259, 1697-1663

Intermédiaire 750 :

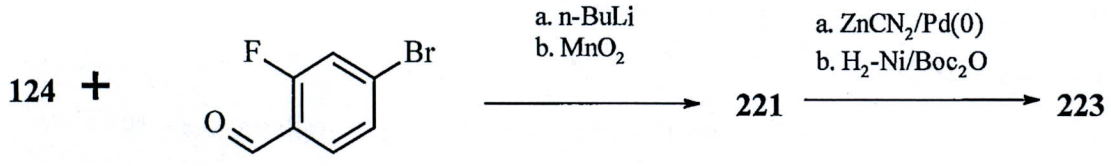
***N*-({8-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromén-4-yl}méthyl)-2,2,2-trifluoroacétamide**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **748** et **125**

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

IR (cm^{-1}) : 3307, 1709, 1653, 1568, 1277, 1155

L'**intermédiaire 221** a été obtenu par oxydation de **220** résultant du couplage entre le 4-bromo-2-fluorobenzaldéhyde et l'intermédiaire **124.**



Intermédiaire 221 :

(4-bromo-2-fluorophényl)(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone

Etape 1 :

A une solution de l'intermédiaire **124** (2 g, 7,94 mmoles) dans du THF anhydre (40 mL) refroidie à -70°C est ajoutée, en 20 minutes, une solution 2,5N de *n*-BuLi dans l'hexane (3,2 mL, 8 mmoles). La solution résultante est agitée 10 minutes à -70°C puis une solution de 4-bromo-2-fluoro-benzaldéhyde commercial (1,66 g, 8,17 mmoles) dans du THF (15 mL) est ajoutée en 15 minutes. Le mélange réactionnel est agité à -70°C jusqu'à disparition du produit de départ et hydrolysé par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique est extraite à l'éther éthylique, lavée par une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée sous vide. Par recristallisation dans l'acétonitrile l'intermédiaire attendu (1,8 g) est obtenu.

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

IR (cm^{-1}) : 3252, 1620-1602-1571, 1209-1163, 1038, 867-801-755

Etape 2 :

L'oxydation de l'intermédiaire obtenu ci-dessus en présence de MnO_2 conduit à l'intermédiaire **221.**

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

IR (cm^{-1}) : 1650

L'intermédiaire **223** a été obtenu à partir de **221** :

Intermédiaire 222 :

4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3-fluorobenzonitrile

A une solution de l'intermédiaire **221** (2 g, 5,34 mmoles) dans le DMF (10 mL) dégazée à l'azote, à température ambiante, sont ajoutés du $Zn(CN)_2$ (0,75 g, 6,41 mmoles) et du $Pd(PPh_3)_4$ (0,31 g). Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 45 minutes puis il est hydrolysé avec de l'eau. La phase organique est extraite par de l'acétate d'éthyle, lavée 4 fois par de l'eau et par une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur silice (éluant : gradient CH_2Cl_2-AcOEt : 100/0 à 95-5. L'intermédiaire **222** attendu (1,6 g) est obtenu sous forme d'un solide.

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

IR (cm^{-1}) : 1651, 2239

Intermédiaire 223 :

{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3-fluorobenzyl}carbamate de *tert*-butyle

A une solution de l'intermédiaire **222** (250 mg, 0,78 mmoles) dans l'éthanol (5 mL) sont ajoutés du di-tert-butyl dicarbonate (220 mg, 1,04 mmoles) et du Nickel de Raney (200 mg). Le mélange est hydrogéné à pression atmosphérique et température ambiante pendant 18 heures puis chauffé à 70°C pendant 2 heures 30. Après refroidissement, le catalyseur est filtré. Le filtrat est évaporé à sec et purifié par flash-chromatographie sur silice (éluant : gradient CH_2Cl_2-AcOEt : 99-1 à 90-10). L'intermédiaire **223** (190 mg) est obtenu.

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

IR (cm^{-1}) : 3360, 1740, 1683-1662, 1525, 1278-1159, 810-783-752

Les intermédiaires cétones protégés sous forme de trifluoro-acetamides ont été déprotégés en milieu basique selon l'exemple de l'intermédiaire **56**.

Intermédiaire 21:

{4-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-2-méthoxyphényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanone

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

IR (cm^{-1}) : 3344, 3277, 1646, 1609

Intermédiaire 265:

{5-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromén-8-yl}(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone

Obtenu à partir de l'intermédiaire **264**

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

IR (cm^{-1}): 3383, 3269, 1643

Intermédiaire 360 :

{5-[(1*S*)-1-aminoéthyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromén-8-yl}(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone

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

IR (cm^{-1}) : 3387, 3290, 1643, 1612

Intermédiaire 456 :

(4-amino-3,4-dihydro-2*H*-chromén-8-yl)(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone

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

IR (cm^{-1}): 3361, 3285, 1651, 1585, 1272, 1235, 807, 756

Intermédiaire 515 :

{5-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromén-8-yl}(1-éthoxy-4-méthylisoquinoléin-5-yl)méthanone

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

IR (cm^{-1}) : 3379, 3310, 1653

Intermédiaire 545 :

{4-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-2-méthoxyphényl}(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone

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

IR (cm^{-1}): 3365, 3300, 1657, 1245, 1033, 810, 788

Intermédiaire 751 :

[4-(aminométhyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromén-8-yl](1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone

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

IR (cm^{-1}) : 3381, 1654

Les intermédiaires **223**, **265**, **360**, **399**, **456**, **515**, **545** et **751** ont été traités en milieu acide pour conduire aux produits finaux, selon les procédures décrites pour le produit **P17**.

Produit	Issu de	Nomenclature Description analytique
P3	20	**Dichlorhydrate de {4-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-2-méthoxyphényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanone** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,90 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,56 (dl, 2H), 8,05 (dd, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,60 (d, 3H) **IR (cm-1):** 3300-1980, 1656 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour C19H19N2O2 [M+H]+ 307,1447, mesuré 307,1472 **Pureté optique** (Colonne ADH 3µm 4,6x250 mm ; éluant : CH_3CN/isopropanol/triéthylamine) : 85/15/0,1 ; Détection: 325nm : >99%. (absence de **P119**) α_D (589nM) = 1,15 (c = 0,011 g/mL, MeOH) à 20°C
P13	96	**Dichlorhydrate de {5-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromén-8-yl}(isoquinoléin-5-yl)méthanone** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,80 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,60 (m, 5H), 8,05 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,80 (t, 2H), 2,80 (dd, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,50 (d, 3H) **IR (cm^{-1}) :** 3000-2500, 1650 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{21}H_{21}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 333,1603, mesuré 333,1593

P14	**106**	**Dichlorhydrate de [4-(1-aminoéthyl)-2-fluoro-6-méthoxyphényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,76 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,76 (s large, 3H), 8,65 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,51 (quint, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,59 (d, 1H) **IR (cm^{-1})** : 3000-2500, 1673 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{19}H_{18}FN_2O_2$ $[M+H]^+$ 352,1352, mesuré 325,1352
P45	**265**	**Chlorhydrate de 5-({5-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromén-8-yl}carbonyl)isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,60 (s, 1H), 8,80-8,30 (m, 3H), 8,40 (d large, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (2m, 2H), 7,10 (d, 1H), 4,50 (quad, 1H), 3,85 (m, 2H), 2,85-2,75 (2m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,50 (d, 2H) **IR (cm^{-1})** : 3500-1950, 1632 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{21}H_{21}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 349,1552, mesuré 349,1543. **αD 589nM** = -19,28 (c = 0,00688 g/mL, MeOH) à 21°C
P62	**359**	**Chlorhydrate de 5-({5-[(1*S*)-1-aminoéthyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromén-8-yl}carbonyl)isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,50 (d, 1H), 8,48 (m, 3H), 8,41 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 4,54 (quad, 1H), 3,86 (t, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,50 (d, 3H) **IR (cm-1)** : 3600-2300, 1632 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour C21H21N2O3 [M+H]+ 349,1552, mesuré 349,1564 **Pureté optique** (SFC: Colonne AD 3µm 4,6x250 mm ; Composition: CO_2 / (éthanol/n butylamine:100/0,5) : 65/ 35 ; Détection:254nm : >99%. (absence de **P45**)

P71	**399**	**Chlorhydrate de 5-[4-(2-aminopropan-2-yl)-2-chlorobenzoyl]-4-méthylisoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,50 (d, 1H), 8,82 (m, 3H), 8,46 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,67 (s, 6H). **IR (cm^{-1})** : 3300-2300, 1684, 1662 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{20}H_{20}ClN_2O_2$ [M+H]+ 355,1213, mesuré 355,1212; m/z théorique pour $C_{20}H_{20}ClN_2O_2$ [M+H-NH3]+ 338,0948, mesuré 338,0934
P86	**455**	**Chlorhydrate de 5-[(4-amino-3,4-dihydro-2*H*-chromén-8-yl)carbonyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,50 (s large, 1H), 8,61 (s large, 3H), 8,42 (d, 1H), 7,75 (2d, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,12 (d + t, 2H), 4,55 (t, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,05 (m, 1H) **IR (cm^{-1}) :** 3100-2700, 1686, 1667, 1237, 793, 761 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{19}H_{17}N_2O_3$ [M+H]+ 321,1239, mesuré 321,1212.
P96	**514**	**Chlorhydrate de 5-({5-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromén-8-yl}carbonyl)-4-méthylisoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,35 (d, 1H), 8,50 (m, 3H), 8,36 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 2,82+2,71 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,49 (d, 3H). **IR (cm^{-1}) :** 3500-2300, 3350, 1635 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{22}H_{23}N_2O_3$ [M+H]+ 363,1709, mesuré 363,1706.
P103	**544**	**Chlorhydrate de 5-{4-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-2-méthoxybenzoyl}isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,50 (s large, 1H), 8,46 (s large, 3H), 8,41 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,52 (d, 1H),

		7,51 (t, 1H), 7,41 (s large, 1H), 7,21 (dl, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,47 (quad, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,56 (d, 3H) **IR (cm-1) :** 3300-2400, 1665, 1643, 1617, 794 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{19}H_{19}N_2O_3$ [M+H]+ 323,1396, mesuré 323,1386.
P119	**641**	**Dichlorhydrate de {4-[(1*S*)-1-aminoéthyl]-2-méthoxyphényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanone** **RMN ^{1}H** (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,92 (s, 1H), 8,88 (s large, 3H), 8,76 (dd, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,10 (dd, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,60 (d fin, 1H), 7,30 (dd, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,60 (d, 3H) **IR (cm^{-1}) :** 3000-2000, 1656 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour C19H19N2O2 [M+H]+ 307,1447, mesuré 307,1447. **Pureté optique** (Colonne ADH 3µm 4,6x250 mm ; éluant : CH_3CN/isopropanol/triéthylamine): 85/15/0,1 ; Détection: 325nm : >99%. (absence de **P3**)
P136	**736**	**Chlorhydrate de 5-[4-(2-aminopropan-2-yl)-2-chlorobenzoyl]-3-méthylisoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,66 (s, 1H), 8,80 (m, 3H), 8,43 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,17 (s large, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,68 (s, 6H) **IR (cm^{-1})** : 3200-2300, 1639. **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour C20H20ClN2O2 [M+H]+ 355,1213, mesuré 355,1212
P139	**750**	**Chlorhydrate de 5-{[4-(aminométhyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromén-8-yl]carbonyl}isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,50 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,00 (m, 2H)

		IR (cm^{-1}) : 3400, 3100, 2900-2800, 1647-1626 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour C20H19N2O3 [M+H]+ 335,1396, mesuré 335,1400

Protocole XXIII : Méthode alternative de préparation des composés de formule (I) pour lesquels X représente -C(=O)

Les composés de formule (I) pour lesquels X représente -C(=O) peuvent être préparés par réaction de substitution électrophile aromatique.

A titre d'exemple la synthèse de l'intermédiaire **54** est décrite ci après :

Intermédiaire 54 :

2,2,2-trifluoro-*N*-{1-[3-hydroxy-4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-5-méthylphényl] éthyl}acétamide

A un mélange de **53** (8,7 g, 33 mmoles) et de **655** (7,6 g, 33 mmoles) dans le chlorure de méthylène (700 mL) à 30°C, est ajouté de l'$AlCl_3$ (8,8 g). Le mélange est chauffé 1 heure à 50°C, puis après retour à température ambiante de l'$AlCl_3$ (8,8 g) est à nouveau ajouté. Le mélange est chauffé à 50°C pendant 24 heures, de l'$AlCl_3$ (8,8 g) est à nouveau ajouté. Après 24 heures de chauffage à 50°C et deux jours à l'ambiante, le mélange est hydrolysé avec précaution sur un mélange de glace et d'eau. Le produit est extrait au chlorure de méthylène, la phase organique est séchée puis concentrée sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur silice (éluant CH_2Cl_2AcOEt 90/1) l'intermédiaire **54** (3,8 g) est ainsi obtenu.

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

IR (cm^{-1}) : 3331, 3000-2500, 1692-1663, 1165

Les composés **652, 656, 665** et **673** ont été obtenus selon le même protocole.

Intermédiaire 652 :

2,2,2-trifluoro-*N*-{1-[4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-3,5-diméthylphényl] éthyl}acétamide

Obtenu par réaction de **655** avec **651**

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

IR (cm^{-1}) : 3208, 1712, 1653, 1571, 1145, 1185, 1208

Intermédiaire 656 :

2,2,2-trifluoro-*N*-{(1*R*)-1-[3-hydroxy-4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)phényl] éthyl}acétamide

Obtenu par réaction de **655** avec **17**

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

IR (cm^{-1}) : 3295, 1707, 1629, 1147 large

Intermédiaire 665 :

2,2,2-trifluoro-*N*-{(1*R*)-1-[7-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]éthyl}acétamide

Obtenu par réaction de **655** et **664**

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

IR (cm^{-1}) : 3300, 1709, 1650, 1230-1150

Intermédiaire 673 :

2,2,2-trifluoro-*N*-{1-[3-hydroxy-4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-5-méthoxyphényl] éthyl}acétamide

Obtenu par réaction de **655** et **672**

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

IR (cm^{-1}) : 3287, 3120-1980,1706-1625

Intermédiaire 55 :

2,2,2-trifluoro-*N*-{1-[4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-3-méthoxy-5-méthylphényl] éthyl}acétamide

Obtenu par réaction de l'iodure de méthyle sur l'intermédiaire **54** selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **93** (**Protocole XVII**)

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

IR (cm^{-1}) : 3215, 1724-1658, 1178

Intermédiaire 659 :

***N*-{(1*R*)-1-[3-éthyl-4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)phényl]éthyl}-2,2,2-trifluoroacétamide**

Obtenu à partir de **656** selon la séquence décrite pour l'obtention de **562**

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

IR (cm^{-1}) : 3296, 1705, 1657

Intermédiaire 674 :

2,2,2-trifluoro-*N*-{1-[4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-3,5-diméthoxyphényl] éthyl}acétamide

Obtenu par réaction de l'iodure de méthyle sur l'intermédiaire **673** selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **93** (**Protocole XVII**)

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

IR (cm^{-1}) : 3233, 1726-1664, 1118, 852, 763, 614

Les intermédiaires cétones protégés sous forme de trifluoro-acetamides ont été déprotégés en milieu basique pour conduire aux produits finaux, selon l'exemple de l'intermédiaire **56**.

Intermédiaire 56 :

[4-(1-aminoéthyl)-2-méthoxyphényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone

A une solution de **55** (2,67 g, 6,41 mmoles) dans du méthanol est ajoutée une solution de NaOH 1N (46 mL), le milieu réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à conversion compléte. Le solvant est évaporé sous vide, le résidu est repris par de l'eau (150 mL) et extrait par du chlorure de méthylène, la phase organique est séchée puis concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant CH_2Cl_2/EtOH/NH_4OH 28% (95/05/0,5)). L'intermédiaire **56** (0.8 g) est obtenu sous forme d'une huile.

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

IR (cm^{-1}) : 3500-3250, 1654, 1610, 1571, 834-672

Les intermédiaires obtenus sont transformés en chlorhydrates par traitement avec une solution 2N d'HCl dans l'éthér éthylique.

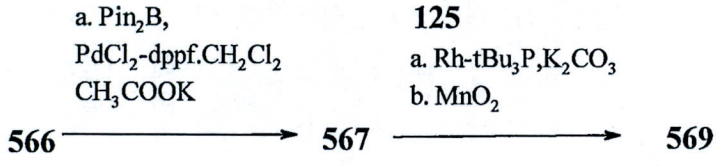
Produit	Issu de	Nomenclature Description analytique
P7	56	**Dichlorhydrate de [4-(1-aminoéthyl)-2-méthoxy-6-méthylphényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone** **RMN ^{1}H** (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,80 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,60 (d, 3H) **IR (cm^{-1})** : 2710-2076, 1667 **HRMS (ESI)** : m/z calculé pour $C_{20}H_{20}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 321,1603, trouvé 321,1612
P121	652	**Dichlorhydrate de [4-(1-aminoéthyl)-2,6-diméthylphényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,80 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,60 (s large, 3H), 7,96 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,38 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 2,10 (s, 6H), 1,58 (d, 3H) **IR (cm^{-1})** : 3000-2000, 1659, 910-832 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{20}H_{21}N_2O$ $M^{+\cdot}$ 304.1576 mesuré 304,2
P122	659	**Dichlorhydrate de {4-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-2-éthylphényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanone** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,80 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,65 (s large, 3H), 8,65 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 2,72 (quad, 2H), 1,58 (d, 3H), 1,18 (t, 3H) **IR (cm^{-1})** : 3000-2000, 1662, 918-821 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{20}H_{21}N_2O$ $M^{+\cdot}$ 304,1576, mesuré 304,2
P123	665	**Dichlorhydrate de {4-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl}(isoquinoléin-5-yl)méthanone**

		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,90 (s, 1H), 8,70 (2d, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,20 (d large, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,40 (t et m, 3H), 3,30 (2m, 2H), 1,50 (d, 3H) **IR (cm^{-1})** : 3250-2000, 1651, 1604, 833, 658 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{20}H_{19}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 319,1447, mesuré 319,1442
P124	**674**	**Dichlorhydrate de [4-(1-aminoéthyl)-2,6-diméthoxyphényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,80 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,65 (d large, 1H), 8,10 (d large, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,10 (s, 2H), 4,45 (quint, 1H), 3,70 (s, 6H), 1,60 (d, 3H) **IR (cm^{-1})** : 3340, 1970, 1673, 1607, 1582, 831, 759 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{20}H_{21}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 337,1552, mesuré 337,1566

Protocole XXIV : Méthode alternative de préparation des composés de formule (I) pour lesquels X représente -C(=O)

Les composés de formule (I) pour lesquels X représente -C(=O)peuvent être préparés par réaction d'intermédiaire boroniques avec des intermédiaires carbonylés, l'alcool intermédiaire obtenu est ensuite oxydé en cétone, le groupement protecteur de la fonction amine est enlevé.

A titre d'exemple la synthèse de l'intermédiaire **569** est décrite ci-dessous :



Intermédiaire 567 :

{1-[2-fluoro-3-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phényl]éthyl}carbamate de *tert*-butyle

A un mélange de l'intermédiaire **566** (2 g, 6,2 mmoles), d'acétate de potassium (1,2 g) et de Bis(pinacolato)diborane (1,75 g, 6,9 mmoles) dans du 1,4-dioxane dégazé à l'azote (20 mL) est ajouté du $PdCl_2$-dppf.CH_2Cl_2 (0,15 g, 3%). Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est hydrolysé puis du toluène est ajouté. Après filtration, le filtrat est lavé par de l'eau et une solution aqueuse saturée en NaCl; la phase organique est séchée sur $MgSO_4$, et concentrée. Le residu est chromatographié sur gel de silice en utilisant un mélange éluant iPr_2O/Cyclohexane (10/90 à 100/0). L'intermédiaire **567** (1,9 g) est obtenu sous forme d'une huile.

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

RMN ^{19}F: -108,6

IR (cm^{-1}) : 3341, 1700, 1361

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

Intermédiaire 569 :

(1-{3-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2-fluorophényl}éthyl)carbamate de *tert*-butyle

Etape 1 :

A un mélange de l'intermédiaire **567** (1,8 g, 4,9 mmoles), de l'intermédiaire **125** (0.986 g, 4,9 mmoles) et de K_2CO_3 (1,36 g, 9,8 mmoles) dans le dioxane (18 mL) dégazé à l'argon, sont ajoutés du dimère de chlorure de bis(éthylène)rhodium(I) (38 mg) et de la tri-tert-butyl-phosphine en solution 1M dans le toluène (0,196 mL). Le mélange réactionnel est chauffé 6 heures à 60 °C puis agité 3 jours à température ambiante. Après hydrolyse et extraction à l'Et_2O, la phase organique est lavée successivement à l'eau jusqu'à pH=7 puis par une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur silice (éluant : CH_2Cl_2-THF : 95-5) pour donner l'intermédiaire attendu (1,1 g) sous la forme d'un solide beige

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

IR (cm^{-1}): 3315, 1683

Etape 2 :

L'intermédiaire obtenu ci-dessus est oxydé en présence de MnO_2 (selon le protocole décrit précédement) pour donner l'intermédiaire **569**.

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

IR (cm^{-1}): 3348, 1680-1661

Intermédiaire **587** :

(1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)(hydroxy)méthyl]-2-méthoxy-3-méthylphényl} éthyl)carbamate de *tert*-butyle

Obtenu à partir de **586** et **125** selon le même protocole.

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

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

IR (cm^{-1}): 3343, 1689

L'intermédiaire **587** est oxydé en présence de MnO_2 (selon le protocole décrit précédement) pour donner l'intermédiaire **588**:

Intermédiaire 588 :

(1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2-méthoxy-3-méthylphényl}éthyl) carbamate de *tert*-butyle

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

IR (cm^{-1}) : 3352, 1708, 1660

Les intermédiaires cétones obtenus par le protocole **XXIV** ont été déprotégés en milieu acide pour conduire au produit final, selon les procédures décrites pour les produits **P17** et **P110** lorsqu'ils sont protégés sous forme de tert-butyl-carbamates.

Produit	Issu de	Nomenclature Description analytique
P108	**569**	**Chlorhydrate de 5-[3-(1-aminoéthyl)-2-fluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,57 (d, 1H), 8,80-8,40 (m, 3H), 8,47 (d, 1H), 7,96 (td, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,66 (td, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,62 (m, 1H), 1,54 (d, 3H) **IR (cm^{-1}) :** 3300-2000, 1663, 1615 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{18}H_{16}FN_2O_2$ $[M+H]^+$ 311,1190, mesuré 311,1184. **Pureté optique** (SFC: colonne ID 3µM 4,6x250 mm ; éluant: CO_2 / (isopropanol/Diéthylamine:100/0,5) : 70 / 30 ;

		détection: 253nm) : >99%. (absence de **P100**)
P109	**588**	**Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-3-méthoxy-2-méthylbenzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,58 (d, 1H), 8,51 (m, 3H), 8,46 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,66 (quad, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,53 (d, 3H) **IR (cm^{-1}) :** 3400-2300, 1681, 1650 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{20}H_{21}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 337,1547, mesuré 337,1541. m/z théorique pour $C_{20}H_{18}NO_3$ $[M+H-NH_3]^+$ 320,1281, mesuré 320,1277. m/z mesuré pour $C_{20}H_{19}N_2O_3$ $[M-H]^-$ 335,30.

Protocole XXV : Préparation des composés de formule (I) pour lesquels X représente -CH(OH)-

Les composés de formule (I) pour lesquels X représente -CH(OH)- peuvent être synthétisés selon le **protocole XX**, sans l'étape d'oxydation finale.

L'intermédiaire **147** a été préparé à partir de l'intermédiaire **3** et l'intermédiaire **145** selon la procédure décrite pour l'obtention du produit **P17**.

Intermédiaire 147 :

[(1*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[hydroxy(isoquinoléin-5-yl)méthyl] phényl} ethyl]carbamate de *tert*-butyle

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

L'intermédiaire **147** (1,44 g) a été chromatographié par chromatographie haute pression sur support chiral (Colonne ChiralCell OJ, éluant : n-propylalcool/heptane/diéthylamine

10/90/0,1, détection 270nm) pour donner les deux antipodes optiques **148** (0,6 g) et **149** (0,53 g).

Intermédiaire 148 :

Pureté optique (Colonne OJ-H, éluant : n-propylalcool/heptane/diéthylamine 10/90/0,1, détection 270nm) : >99%.

Intermédiaire 149 :

Pureté optique (Colonne OJ-H, éluant : n-propylalcool/heptane/diéthylamine 10/90/0,1, détection 270nm) : 98%.

A une solution de l'intermédiaire **149** (0,5 g) dans du chlorure de méthylène (30 mL) est ajouté en 10 minutes du TFA (1,7 mL). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 20h avant d'être concentré sous vide. Le résidu repris par de l'eau est traité par de la soude à 20% et extrait par du chlorure de méthylène, la phase organique est séchée sur $MgSO_4$. L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention de l'intermédiaire **150** (0,25 g).

Intermédiaire 150 :

{4-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorophényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanol, énantiomère 1

Pureté optique (électrophorèse capillaire : CE standard, NaH_2PO_4 0,05M, pH2,5 - H_3PO_4cc/Cyclodextrine HS α, détection 233nm) : 99%.

L'intermédiaire **148** traité selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **150** a conduit à l'intermédiaire **692** :

Intermédiaire 692 :

{4-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorophényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanol, énantiomère 2

Pureté optique (électrophorèse capillaire : CE standard, NaH_2PO_4 0,05M, pH2,5 - H_3PO_4cc/Cyclodextrine HS α, détection 233nm) : >99%.

L'intermédiaire **151** a été préparé à partir de l'intermédiaire **3** et de l'intermédiaire **146** selon la procédure décrite pour l'obtention du produit **P17**.

Intermédiaire 151 :

[(1*S*)-1-{3,5-difluoro-4-[hydroxy(isoquinoléin-5-yl)méthyl]phényl}éthyl]carbamate de *tert*-butyle

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

L'intermédiaire **151** (1,2 g) a été chromatographié par chromatographie haute pression sur support chiral (Colonne ChiralCell OJ, éluant : n-propylalcool/heptane/diéthylamine 10/100/0,1, détection 270nm) pour donner les deux antipodes optiques **152** (0,42 g) et **153** (0,59 g).

Intermédiaire 152 :

Pureté optique (Colonne OJ-H, éluant : éthanol/heptane/diéthylamine 70/30/0,1 à 5/95/0,1, détection 275nm) : >98%

Intermédiaire 153 :

Pureté optique (Colonne OJ-H, éluant : éthanol/heptane/diéthylamine 70/30/0,1 à 5/95/0,1, détection 275nm) : >99%.

L'intermédiaire **153** traité selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **150** a conduit à l'intermédiaire **154** (0,25 g).

Intermédiaire 154 :

{4-[(1*S*)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorophényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanol, énantiomère 1

Pureté optique (électrophorèse capillaire : CE standard, NaH_2PO_4 0,05M, pH2,5 - H_3PO_4cc/Cyclodextrine HS α, détection 233nm) : >99%.

Les intermédiaires **150**, **154** et **692** sont transformés en chlorhydrates par traitement avec une solution 2N d'HCl dans l'éther éthylique :

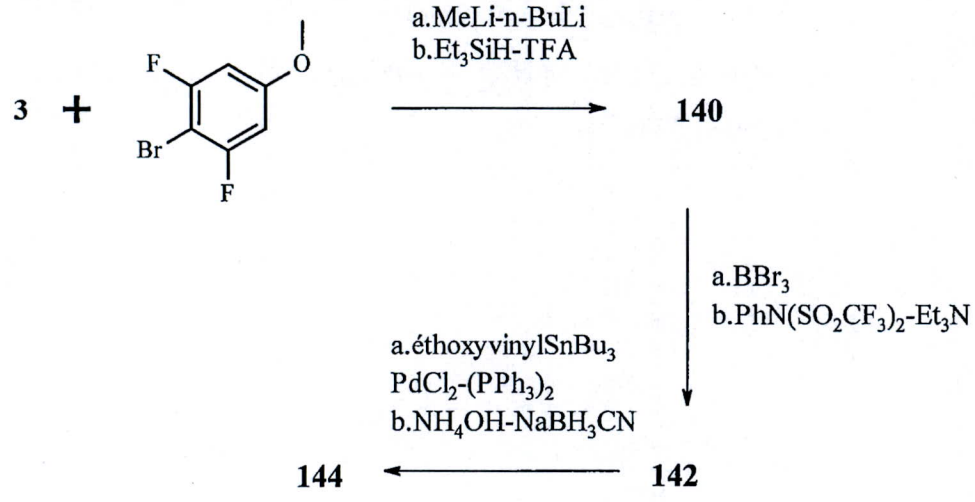
Produit	Issu de	Nomenclature Description analytique
P20	**150**	**Dichlorhydrate de {4-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorophényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanol, énantiomère 1** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,82 (s, 1H), 8,73 (m, 3H), 8,66 (d, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,48 (d, 3H). **IR (cm^{-1}) :** 3231 **HRMS (ESI):** m/z théorique pour $C_{18}H_{17}F_2N_2O$ $[M+H]^+$ 315,1309, mesuré 315,1294. **Pureté optique** (électrophorèse capillaire : CE standard, NaH_2PO_4 0,05M, pH2,5 -H_3PO_4cc/Cyclodextrine HS α, détection 233nm) : 99%.
P21	**154**	**Dichlorhydrate de {4-[(1*S*)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorophényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanol, énantiomère 1** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,78 (s, 1H), 8,68 (s large, 3H), 8,65 (d, 1H), 8,44-8,41 (2d, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,47 (d, 3H) **IR (cm^{-1}) :** 3300-1900 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{18}H_{17}F_2N_2O$ $[M+H]^+$ 315,1309, mesuré 315,1297. **Pureté optique** (électrophorèse capillaire : CE standard, NaH_2PO_4 0,05M, pH2,5 -H_3PO_4cc/Cyclodextrine HS α, détection 233nm) : 99%.
P127	**692**	**Dichlorhydrate de {4-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorophényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanol, énantiomère**

		2 **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) **:** δ 9,82 (s, 1H), 8,73 (m, 3H), 8,66 (d, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,48 (d, 3H) **IR (cm^{-1}) :** 3231, 3200-2300 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{18}H_{17}F_2N_2O$ $[M+H]^+$ 315,1309, mesuré 315,1309. **Pureté optique** (électrophorèse capillaire : CE standard, NaH_2PO_4 0,05M, pH2,5 -H_3PO_4cc/Cyclodextrine HS α, détection 233nm) : 99%.

Protocole XXVI : Préparation des composés de formule (I) pour lesquels X représente $-CH_2-$

Les composés de formule (I) pour lesquels X représente $-CH_2-$ peuvent être synthétisés selon les procédures decrites ci-après :

A titre d'exemple la synthèse de l'intermédiaire **144** (1-[3,5-difluoro-4-(isoquinolin-5-ylméthyl) phényl] éthanamine) :



Intermédiaire 140 :

(5-(2,6-difluoro-4-méthoxybenzyl)isoquinoléine)

Etape 1 :

A une solution de 4-bromo-3,5-difluoroanisole commerciale (25 g, 112 mmoles) dans du THF anhydre (44 mL) refroidie à -70°C, est ajoutée une solution 2,5 N de *n*-BuLi dans le cylcohexane (44 mL, 110 mmoles) en 35 minutes. Le mélange résultant est agité à -70°C pendant 35 minutes puis une solution de (17 g, 108 mmoles) de l'intermédiaire **3** dans du THF (300 mL) est ajoutée en maintenant la température inférieure à -70°C. Le mélange réactionnel est agité une heure à -70°C puis hydrolysé par de l'eau. La phase organique est extraite à l'Et_2O, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est purifiée sur Lichroprep RP18 40-60 (CH_3CN/H_2O/TFA 95/5/0,1). L'intermédiaire attendu (15,7 g) est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

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

IR (cm^{-1}) : 3248, 1050-1200, 1705, 1666

Etape 2 :

L'intermédiaire obtenu ci-dessus (850 mg, 2,82 mmoles) solubilisé dans de l'acide trifluoroacétique (35 mL) est traité par du triéthylsilane (4,5 mL, 28,2 mmoles) à température ambiante. Le mélange résultant est chauffé 1 heure à 70°C. Le milieu réactionnel est versé sur un mélange eau et glace, puis une solution aqueuse à 40% de soude est ajouté. La phase organique extraite à l'acétate d'éthyle est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu obtenu est purifié par flash-chromatographie sur silice (éluant : CH_2Cl_2/AcOEt, gradient 100-0 à 70-30). L'intermédiaire **140** (400 mg) est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

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

IR (cm^{-1}) : 1138

Intermédiaire 142 :

Trifluorométhanesulfonate de 3,5-difluoro-4-(isoquinoléin-5-ylméthyl)phényle

Etape 1 :

A une solution de l'intermédiaire **140** (8 g, 20 mmoles) dans le chlorure de méthylène (160 mL) refroidie à -70°C. est ajoutée une solution 1N de BBr_3/CH_2Cl_2 (48 mL, 48 mmoles). Le mélange réactionnel est agité 2 jours à température ambiante. Le milieu réactionnel refroidi à -70°C et traité par 50 mL de méthanol en 20 minutes est ramené à température ambiante puis concentré sous vide. Le résidu chauffé au reflux dans 160 mL de méthanol pendant 1h30 est alors concentré sous vide. L'intermédiaire attendu (6,9 g) est obtenu sous forme de son bromhydrate.

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

IR (cm^{-1}) : 1647-1633, 2500-3100

Etape 2 :

A une solution de l'intermédiaire obtenu ci-dessus (500 mg, 1,8 mmoles) et de triéthylamine (1,8 g, 18 mmoles) dans 35 mL de chlorure de méthylène refroidie à -78°C est ajouté du *N*-phényl-bistrifluorométhanesulfonimide (1 g, 2,8 mmoles) en une minute. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à -78°C et 1 mL de Et_3N supplémentaire est ajouté. Après agitation pendant 1 heure à -78°C le milieu réactionnel est hydrolysé à -78°C par ajout d'eau. La phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur silice (éluant CH_2Cl_2-AcOEt: 100-0 à 80-20). On obtient 230 mg de l'intermédiaire **142** sous la forme d'une huile.

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

IR (cm^{-1}): 1427-1138, 1210

Intermédiaire 144 :

1-[3,5-difluoro-4-(isoquinoléin-5-ylméthyl)phényl]éthanamine

Etape 1 :

A une solution dégazée à l'azote de l'intermédiaire **142** (500 mg, 1,23 mmoles) dans le DMF (5 mL) sont ajoutés 60 mg (0,22 mmoles) de triphénylphosphine, 15 mg (0,066 mmoles) de $Pd(OAc)_2$, 160 mg (3,77 mmoles) de LiCl et 530 mg (1,46 mmoles) de (1-éthoxy-vinyl)-tributylétain. Le mélange est chauffé à 70°C pendant 5 heures puis agité la nuit à température ambiante. Le milieu traité par une solution aqueuse d'HCl 1N est agité à température ambiante puis basifié par une solution d'NH_4OH à 28%. La phase organique extraite à l'AcOEt est lavée par une solution aqueuse de NaCl, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée à sec. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur silice (éluant : gradient CH_2Cl_2-AcOEt : 100-0 à 90-10). L'intermédiaire attendu (150 mg) est obtenu.

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

IR (cm^{-1}) : 1685, 1620, 1579, 1315, 860-831-761

Etape 2 :

A une solution de l'intermédiaire obtenu ci-dessus (650 mg, 2,18 mmoles) dans 13 mL de méthanol est ajouté de l'acétate d'ammonium (2,4 g, 31 mmoles) puis du tamis moléculaire 4 Å en poudre. Après 20 minutes, du cyanoborohydrure de sodium (120 mg, 1,9 mmoles) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante. La solution est filtrée pour éliminer le tamis moléculaire puis le filtrat est évaporé sous vide. Le résidu est traité par HCl 20% auquel est ajouté de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée, basifiée par ajout de NaOH à 20% et extraite 2 fois au chlorure de méthylène. La phase organique est ensuite séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est purifiée par flash-chromatographie sur silice (éluant : gradient CH_2Cl_2-EtOH : 97-3 à 90-10). L'intermédiaire **144** (260 mg) est obtenu sous forme d'une huile.

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

IR (cm^{-1}) : 1309, 3200-3400

Intermédiaire 530 :

***N*-[(1*R*)-1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthyl]-3-méthoxyphényl}éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide**

Obtenu par deshydroxylation (selon les conditions décrites pour l'intermédiaire **140**) de l'alcool **677**, préparé par couplage de **676** et **3**

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

RMN 19F: -73

Intermédiaire 678 :

2,2,2-trifluoro-*N*-{1-[3-fluoro-4-(isoquinoléin-5-ylméthyl)phényl]éthyl}acétamide

Obtenu par deshydroxylation (selon les conditions décrites pour l'intermédiaire **140**) de l'alcool **543**, préparé par couplage de **18** et **124**

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

IR (cm^{-1}): 3430, 3050, 1703, 1555

Les intermédiaires cétones protégés sous forme de trifluoro-acetamides ont été déprotégés en milieu basique pour conduire aux produits finaux, selon l'exemple de l'intermédiaire **56**. Les intermédiaires obtenus sont transformés en chlorhydrates par traitement avec une solution 2N d'HCl dans l'éthér éthylique.

Produit	Issu de	Nomenclature Description analytique
P19	**144**	**Dichlorhydrate de 1-[3,5-difluoro-4-(isoquinoléin-5-ylméthyl)phényl]éthanamine** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,90 (s, 1H), 8,80 (m, 3H), 8,80 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 1,55 (d, 3H) **IR (cm^{-1})** : 3000-2500 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{18}H_{17}F_2N_2$ $[M+H]^+$ 299,1360, mesuré 299,1368
P101	**530**	**Chlorhydrate de 5-{4-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-2-méthoxybenzyl}isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,29 (m, 1H), 8,38 (s large, 3H), 8,11 (d large, 1H), 7,44 (d large, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,28 (s large, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,94 (d large, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,34 (quad, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,50 (d, 3H) **IR (cm^{-1})** : 3300-2400, 3173, 1641, 1263, 1036, 782 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{19}H_{21}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 309,1603, mesuré 309,1614.
P125	**678**	**Dichlorhydrate de 1-[3-fluoro-4-(isoquinoléin-5-ylméthyl)phényl]éthanamine** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,80 (s, 1H), 8,70 (s,

		1H), 8,62 (s large, 3H), 8,48 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 1,50 (d, 3H) **IR (cm^{-1}) :** 2552-2505, 2083-1984-1855, 1645-1609, 877-839-815 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{18}H_{18}FN_2$ $[M+H]^+$ 281,1454, mesuré 281,1466

Protocole XXVII

Lorsque Ry_3 représente :

- 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, ou
- un groupement -O(C_1-C_3)alkyle, ou
- un groupement cyclohexyle, ou
- un groupement méthylsulfonyle,

les protocoles suivants ont été utilisés.

Les produits finaux ont été préparés à partir d'intermédiaires ou de produits finaux précédement décrits:

Intermédiaire 418 :

(1-amino-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-5-yl)(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone

A une solution de l'intermédiaire **417** (2,6 g, 5,5 mmoles) dans le chlorure de méthylène (20 mL) est ajouté de l'acide trifluoroacétique (2 fois 2,07 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 18h, puis il est dilué par du CH_2Cl_2 et traité par de la soude 1N. La phase organique est lavée à l'eau, puis séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. L'intermédiaire **418** (2 g) ainsi obtenu est engagé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

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

IR (cm^{-1}) : 3390, 1667, 1633, 1567, 814-757

Intermédiaire 421 :

[4-(2-aminopropan-2-yl)-2,6-difluorophényl](1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone

Obtenu à partir de **172** selon le **protocole XXVII**

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

IR (cm^{-1}) : 3371, 3302, 1668

Intermédiaire 426 :

(1-amino-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-5-yl)(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone

Obtenu à partir de **425** selon le **protocole XXVII**

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

IR (cm^{-1}): 3390, 1666, 1633, 1567, 814-757

Intermédiaire 435 :

{4-[(1*S*)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorophényl}(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone

Obtenu à partir de **165** selon le **protocole XXVII**

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

IR (cm^{-1}) : 3380, 3317, 1669, 1633

Intermédiaire 468 :

{4-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorophényl}(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone

Obtenu à partir de **170** selon le **protocole XXVII**

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

IR (cm^{-1}) : 3381, 3314, 1670

Intermédiaire 752 :

[4-(1-aminoéthyl)-2,6-difluorophényl](1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone

Obtenu à partir de **127** selon le **protocole XXVII**

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

IR (cm^{-1}) : 3375-3310, 1671

LCMS [M+H]+= 356

Les amines obtenues ont été transformées en intermédiaires amides selon les protocoles suivants:

Intermédiaire 419 :

[2-({5-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl}amino)-2-oxoéthyl]carbamate de *tert*-butyle

A une solution de **418** (0.8 g, 2,1 mmoles) dans CH_3CN (16 mL) sont successivement ajoutés du 1-hydroxybenzotriazole (0,03 g, 0,1éq.), de la *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (0,71 g), de la N-*tert*-butoxy-carbonyl-glycine (0,38 g). Le mélange est agité à température ambiante pendant 3 jours. Le précipité est filtré, lavé par du CH_3CN, le filttrat est concentré sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice en utilisant un éluant CH_2Cl_2/AcOEt : 80/20 à 60/40. L'intermédiaire **419** (1,16 g) est obtenu sous forme d'un solide amorphe.

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

IR (cm^{-1}) : 3350, 1720, 1667,1586

Intermédiaire 427 :

[2-({5-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl}amino)-2-oxoéthyl]carbamate de *tert*-butyle

Obtenu selon le même protocole à partir de **426**

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

IR (cm^{-1}) : 3350, 1720, 1667,1586

Intermédiaire 765 :

(2-{[(1*R*)-1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorophényl}éthyl]amino}-2-oxoéthyl)carbamate de *tert*-butyle

A une solution de **468** (1 g, 2,8 mmoles) dans CH_2Cl_2 (20 mL) sont successivement ajoutés du 1-hydroxybenzotriazole (0,37 g, 2,8 mmoles), du chlorhydrate de 1-[3-(diméthylamino)propyl]-3-éthylcarbodiimide (0,59 g, 2,8 mmoles), de la N-*tert*-butoxy-carbonyl-glycine (0,49 g, 2,8 mmoles) et de la Et_3N (0,78 mL, 5,6 mmoles). Le mélange est agité à température ambiante pendant 1h. Le mélange dilué par du chlorure de méthylène, est lavée par de la soude 1N, de l'HCl 1N et de l'eau. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous vide. Le produit **765** (1,1 g) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

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

IR (cm^{-1}) : 3304, 1714, 1675, 1654

Intermédiaire 436 :

(2-{[(1*S*)-1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorophényl}éthyl]amino}-2-oxoéthyl)carbamate de *tert*-butyle

Obtenu selon le même protocole à partir de **435**

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

IR (cm^{-1}) : 3311, 1717, 1672, 1637

Intermédiaire 742 :

{2-[(2-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorophényl}propan-2-yl)amino]-2-oxoéthyl}carbamate de *tert*-butyle

Obtenu selon le même protocole à partir de **421**

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

IR (cm^{-1}) : 3500-3200, 1667

Les intermédiaires **419**, **427**, **468**, **436**, **742** obtenus ont été déprotégés en milieu acide pour conduire aux produits finaux, selon la procédure décrite pour le produit **P17**.

Les amides ont été obtenus également par réaction selon les protocoles suivants:

Intermédiaire 224 :

{2-[(1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléin-5-yl)carbonyl] phényl}éthyl)amino]-2-oxoéthyl}carbamate de *tert*-butyle

A une solution -10°C, de *N-tert*-butoxy-carbonyl-glycine (0,48 g, 2,8 mmoles), de Et_3N (0,38 mL, 2,7 mmoles) dans THF (5 mL) traitée par du chloroformiate d'éthyle (0,26mL, 2,7 mmoles) est ajoutée lentement une solution de **P17** (1 g, 2,7 mmoles) et de Et_3N (0,42 mL, 3 mmoles) dans un mélange DMF/THF (13 mL/7,6 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 20h. Le mélange réactionnel est versé sur de l'eau et extrait à l'AcOEt, séché puis concentré. Le résidu est chromatographié sur gel de silice *via* un dépôt solide en utilisant un éluant CH_2Cl_2/EtOH : 97/3. Le produit **224** (0,46 g) est obtenu.

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

IR (cm^{-1}) : 3305

LCMS [M+H]+= 485

Intermédiaire 320 :

{(2*S*,3*S*)-1-[(1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}éthyl)amino]-3-méthyl-1-oxopentan-2-yl}carbamate de *tert*-butyle

Obtenu selon le même protocole à partir du **P17** en utilisant la N-*tert*-butoxy-carbonyl-(L)-isoleucine. L'intermédiaire **320** a été directement transformé en **P55** par traitement selon le protocole décrit pour **P17**.

Intermédiaire 392 :

{2-[(1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}éthyl)amino]-2-oxoéthyl}méthylcarbamate de *tert*-butyle

Obtenu selon le même protocole à partir du **P17** en utilisant la méthyl-N-*tert*-butoxy-carbonyl-glycine

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

IR (cm^{-1}) : 3303, 3200-2500, 1699, 1672, 1660, 1632

Intermédiaire 420 :

(2-{[(1*S*)-1-{3-méthyl-4-[(1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}éthyl]amino}-2-oxoéthyl)carbamate de *tert*-butyle

Obtenu selon le même protocole à partir du **P53** en utilisant la N-*tert*-butoxy-carbonyl-glycine

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

IR (cm^{-1}) : 3600-2500, 1695, 1633, 1505

LCMS [M+H]+= 463

Les intermédiaires ainsi obtenus ont été déprotégés en milieu acide pour conduire aux produits finaux, selon la procédure décrite pour le produit **P110** lorsqu'ils sont protégés sous forme de tert-butyl-carbamates.

Les amines obtenues ont été transformées en intermédiaires alkyles selon les protocoles suivants:

Intermédiaire 469 :

{2,6-difluoro-4-[(1*R*)-1-{[2-(tétrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)éthyl]amino}éthyl] phényl}(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone

A une solution de **468** (1 g, 2,8 mmoles) dans le DMF (10 mL) sont ajoutés du K_2CO_3 (1,2 g, 8,4 mmoles) et du 2(2-bromoéthoxy)-tetrahydro-2H-pyrane (0,46 mL, 3,08 mmoles). Le mélange est chauffé à 80°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide, le résidu repris par de l'eau est extrait par du chlorure de méthylène, la phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice en utilisant un éluant CH_2Cl_2/EtOH : 98-2. Le produit **469** (0,59 g) est obtenu sous forme d'une huile.

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

IR (cm^{-1}) : 3333, 1674

Intermédiaire 437 :

{2,6-difluoro-4-[(1*S*)-1-{[2-(tétrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)éthyl]amino}éthyl] phényl}(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone

Obtenu selon le même protocole à partir de l'intermédiaire **435**

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

IR (cm^{-1}) : 3328, 1671

Intermédiaire 285 :

[2,6-difluoro-4-(1-{[2-(tétrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)éthyl]amino}éthyl)phényl](1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone

Cette procédure a également été utilisée pour la préparation de l'intermédiaire **285**, mélange racémique des intermédiaires **469** et **437**.

Intermédiaire 422 :

[2,6-difluoro-4-(2-{[2-(tétrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)éthyl]amino}propan-2-yl)phényl] (1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone

Obtenu selon le même protocole à partir de **421**

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

Intermédiaire 516 :

(2,6-difluoro-4-{(1*R*)-1-[(2-méthoxyéthyl)amino]éthyl}phényl)(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone

A une solution de **468** (1 g, 2,8 mmoles) dans le DMF (15 mL) sont ajoutés de l'Et_3N (1,18 mL, 8,4 mmoles) et du 2-bromoéthyl-méthyl-éther (0,29 mL, 3,1 mmoles). Le mélange est chauffé à 70°C pendant 4 jours. Le milieu est décanté en présence d'eau et de chlorure de méthylène, la phase organique est lavée à l'eau, puis par une solution saturée en NaCl. Après séchage sur $MgSO_4$ et concentration sous vide, le résidu est chromatographié sur gel de silice en utilisant un éluant CH_2Cl_2/AcOEt : 50/50. Le produit **516** (0,46 g) est obtenu sous forme d'une huile.

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

IR (cm^{-1}) : 3325

LCMS [M+H]+= 414

Pureté optique (Colonne OJ-H, éluant : méthanol/diéthylamine 100/0,1, détection 254nm) : >98,8%.

Intermédiaire 517 :

(2,6-difluoro-4-{(1*S*)-1-[(2-méthoxyéthyl)amino]éthyl}phényl)(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone

Obtenu selon le même protocole à partir de **435**

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

IR (cm^{-1}) : 3325

LCMS [M+H]+= 414

Pureté optique (Colonne OJ-H, éluant : méthanol/diéthylamine 100/0,1, détection 254nm) : >99%.

Intermédiaire 753 :

[2,6-difluoro-4-(1-{[2-(méthylsulfonyl)éthyl]amino}éthyl)phényl](1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone

A une solution de **752** (0,7 g, 2,09 mmoles) dans 1,4-dioxane (7,5 mL) sont ajoutés de la diisopropyl-éthyl-amine (0,47 mL, 3,3 mmoles) et de la méthyl-vinyl-sulfone (1,09 mL, 1,2 mmoles). Le mélange est chauffé à 90°C pendant 8 jours. Le milieu est décanté en présence d'eau et de chlorure de méthylène, la phase organique est lavée par une solution saturée en NH_4Cl puis par une solution saturée de Na_2CO_3 Après séchage sur $MgSO_4$ et concentration sous vide, le résidu est chromatographié sur gel de silice en utilisant un éluant CH_2Cl_2/EtOH : 100/0 à 95/5. Le produit **753** (0,46 g) est obtenu sous forme d'une huile.

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

IR (cm^{-1}) : 3339, 1671, 1371, 1119

Les intermédiaires **422**, **437**, **469**, **516**, **517**, **753** obtenus ont été déprotégés en milieu acide pour conduire aux produits finaux, selon la procédure décrite pour le produit **P17**.

Produit	Issu de	Nomenclature Description analytique
P38	P17	**Chlorhydrate de *N*-(1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}éthyl)glysinamide** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 10,70 (m, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 1,45 (d, 3H) **IR (cm^{-1}) :** 3100-3000, 3000-2800, 1672 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{20}H_{18}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ 386,1316, mesuré 386,1315
P48	285	**Chlorhydrate de 5-(2,6-difluoro-4-{1-[(2-hydroxyéthyl)amino]éthyl}benzoyl)isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,70-11,60 (s, 1H), 10,0-9,0 (2m, 2H), 8,55 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,77-7,55 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 5,5-5,0 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,95-2,80 (2m, 2H) **IR (cm^{-1}) :** 3350, 2844-2400, 1687-1674, 1633 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{10}H_{19}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 373,1364, mesuré 373,1362
P54	P17	**Chlorhydrate de *N*-(1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}éthyl)-L-isoleucinamide** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,65 (s large, 1H), 9,25 (2d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,12 (massif, 3H), 7,90 (2d, 1H), 7,60 (2t, 1H), 5,10 (quint, 1H), 3,72 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,60-1,05 (m, 3H), 0.95-0.85 (m, 6H) **IR (cm^{-1}) :** 3600-2300, 1689, 1661, 1630 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{24}H_{26}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$

		442,194223, mesuré 442,1939
P69	**P17**	**Chlorhydrate de *N*-(1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}éthyl)-N^2-méthylglysinamide** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,70 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,80 (m, 2H), 8,52 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 5,05 (quint, 1H), 3,80 (AB, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,45 (d, 3H) **IR (cm^{-1})** : 3700-2000, 1689, 1672, 1632 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{21}H_{20}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ 400,1473, mesuré 400,1456
P76	**419**	**Chlorhydrate de *N*-{4,6-difluoro-5-[(1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl}glysinamide** **RMN ^{1}H** (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,60 (m, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 5,40 (quad, 1H), 3,65 (2d, 2H), 3 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,00 (m, 1H) **IR (cm^{-1})** : 3300-2300, 3289, 1652, 1628, 1544 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{21}H_{18}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ 398,1316, trouvé 398,1304. Pureté optique (SFC: colonne AD 5µM 4,6x250 mm ; éluant: CO_2 / (méthanol/butylamine:100/0,5) : 65/35 ; détection: 255nm) : >99%. (absence de **P79**)
P77	**P53**	**Chlorhydrate de *N*-[(1*S*)-1-{3-méthyl-4-[(1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}éthyl]glysinamide** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,50 (m, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,10 (m, 3H), 7,65 (dd, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,00 (quint, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,40 (d, 3H)

		IR (cm^{-1}) : 3650-2080, 1675-1660, 1600, 1557, 832-688 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{21}H_{22}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 364,1661, mesuré 364,1648
P78	**422**	**Chlorhydrate de 5-(2,6-difluoro-4-{2-[(2-hydroxyéthyl)amino]propan-2-yl}benzoyl)isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,70 (s large, 1H), 9,80-9,30 (m, 2H), 8,55 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 5,25 (t, 1H), 3,65 (quad, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,80 (s large, 6H) **IR (cm^{-1}) :** 3500-2000, 1660, 1627 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{21}H_{21}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 387,1520, mesuré 387,1517.
P79	**427**	**Chlorhydrate de *N*-{4,6-difluoro-5-[(1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl}glysinamide** **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,60 (m, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 5,40 (quad, 1H), 3,65 (2d, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,00 (m,1H) **IR (cm^{-1}) :** 3300-2300, 3289, 1652, 1628, 1544 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{21}H_{18}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ 398,1316, mesuré 398,1334. **Pureté optique** (SFC: colonne AD 5µM 4,6x250 mm ; éluant: CO_2 / (méthanol/butylamine:100/0,5) : 65/35 ; détection: 255nm) : >99%. (absence de **P76**)
P83	**436**	**Chlorhydrate de *N*-[(1*S*)-1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}éthyl]glysinamide** **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,65 (s large, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,30-7,90 (s large, 3H), 7,90 (dd, 1H),

		7,55 (t, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,30 (d, 2H), 5,05 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 1,45 (d, 3H) **IR (cm^{-1}) :** 3318, 3200-2500, 1692, 1674 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{20}H_{18}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ 386,1316, mesuré 386,1300. α_D (589nM) = -59,93 (c = 1, DMSO) à 20°C
P84	**437**	**Chlorhydrate de 5-(2,6-difluoro-4-{(1*S*)-1-[(2-hydroxyéthyl)amino]éthyl}benzoyl)isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,70 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 5,24 (t, 1H), 4,53 (q, 1H), 3,69 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 1,63 (d, 3H) **IR (cm^{-1}) :** 3500-3200, 3200-2200, 1685, 1620 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{20}H_{19}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 373,1364, mesuré 373,1350. α_D (589nM) = -1,7 (c = 0,01, DMSO) à 20°C
P89	**469**	**Chlorhydrate de 5-(2,6-difluoro-4-{(1*R*)-1-[(2-hydroxyéthyl)amino]éthyl}benzoyl)isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,80 (s large, 1H), 10.80-10,30 (2s large, 2H), 8,52 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (d+t, 3H), 7,40 (d, 2H), 5,25 (t, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,95-2,70 (m, 2H), 1,65 (d, 3H) **IR (cm^{-1}) :** 3500-2700, 3200-2700, 1685-1672 **HRMS (ESI) :** m/z théorique pour $C_{20}H_{19}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 373,1364, mesuré 373,1348. α_D (589nM) = 1,29 (c = 1, DMSO) à 20°C

P97	**468**	**Chlorhydrate de 5-(2,6-difluoro-4-{(1*R*)-1-[(2-méthoxyéthyl)amino]éthyl}benzoyl)isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,66 (m, 1H), 9,67-9,38 (2m, 2H), 8,54 (dd, 1H), 7,98 (d large, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,42 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,05-2,90 (2m, 2H), 1,62 (d, 3H) **IR (cm^{-1})** : 3500-2000, 1671, 1630 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{21}H_{21}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 387,1520, mesuré 387,1524. **Pureté optique** (SFC: colonne OZ-H 5µM 4,6x250 mm ; éluant: CO_2 / (méthanol/diéthylamine:100/0,5) : 73/27 ; détection: 254nm) : 98,7%.
P98	**495**	**Chlorhydrate de 5-(2,6-difluoro-4-{(1*S*)-1-[(2-méthoxyéthyl)amino]éthyl}benzoyl)isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,68 (m, 1H), 9,90-9,56 (2m, 2H), 8,54 (dd, 1H), 7,99 (d large, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,57 (t, 1H), 7,42 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,05-2,90 (2m, 2H), 1,64 (d, 3H) **IR (cm^{-1})** : 3500-2000, 1693, 1662, 1627 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{21}H_{21}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 387,1520, mesuré 387,1524. **Pureté optique** (SFC: colonne OZ-H 5µM 4,6x250 mm ; éluant: CO_2 / (méthanol/diéthylamine:100/0,5) : 73/27 ; détection: 254nm) : >99%. (absence de **P97**)

P138	**742**	**Chlorhydrate de *N*-(2-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}propan-2-yl)glysinamide** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,90-11,50 (m, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,20-7,85 (m, 3H), 7,90 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,65 (s, 6H) **IR (cm^{-1})** : 3600-2000, 3303, 1672, 1628 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{21}H_{20}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ 400,1473, mesuré 400,14518
P140	**753**	**Chlorhydrate de 5-[2,6-difluoro-4-(1-{[2-(méthylsulfonyl)éthyl]amino}éthyl)benzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 10,70 (m, 1H), 10,50-10,00 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,40-3,10 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,65 (d, 3H) **RMN ^{19}F** : -111,7 **IR (cm^{-1})** : 3100, 2800-2600, 1674-1634, 1276-1139 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{21}H_{21}F_2N_2O_4S$ $[M+H]^+$ 435,1190, mesuré 435,1152.
P142	**765**	**Chlorhydrate de *N*-[(1*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}éthyl]glysinamide** **RMN ^{1}H** (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 12,0-11. 5 (m, 1H), 9,0 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,2-7,8 (m, 3H), 7,55 (t, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,30 (d, 2H), 5,05 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 1,45 (d, 3H) **IR (cm^{-1})** : 3307, 3300-2000, 1691, 1673 **HRMS (ESI)** : m/z théorique pour $C_{20}H_{18}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ 386,1316, mesuré 386,1300. α_D (589nM) = +62,5 (c = 1, DMSO) à 20°C

Etudes pharmacologiques

Test enzymatique ROCK1

Evaluation des effets de composés sur l'activité du ROCK1 humain quantifiés en mesurant la phosphorylation du substrat Ulight-RRRSLLE (PLK) en utilisant une enzyme recombinante humaine et le procédé de détection LANCE®.

Protocole expérimental

On mélange le composé test, le composé de référence ou de l'eau (témoin) avec l'enzyme (8,2 ng) dans un tampon contenant 40 mM d'Hepes/Tris (pH 7,4), 0,8 mM d'EGTA/Tris, 8 mM de $MgCl_2$, 1,6 mM de DTT et 0,008% de Tween 20.

Ensuite, on amorce la réaction en ajoutant 50 nM de substrat Ulight-RRRSLLE (PLK) et 1 µM d'ATP et on laisse le mélange incuber pendant 30 min à température ambiante. Pour les mesures basales de contrôle, on exclut l'enzyme du mélange réactionnel.

Après l'incubation, on arrête la réaction en ajoutant 13 mM d'EDTA. Après 5 min, on ajoute l'anticorps anti-phospho-PLK marqué avec du chélate d'europium. Après 60 autres min, on mesure le transfert de fluorescence à lex=337 nm, lem=620 nm et lem=665 nm en utilisant un lecteur de microplaques (Envision, Perkin Elmer). On détermine l'activité enzymatique en divisant le signal mesuré à 665 nm par celui mesuré à 620 nm (rapport).

Les résultats sont exprimés sous forme d'un pourcentage d'inhibition de l'activité enzymatique témoin. Le composé de référence d'inhibition standard est la staurosporine, qui est testée dans chaque expérience à plusieurs concentrations pour obtenir une courbe d'inhibition à partir de laquelle on calcule : la valeur de l'IC_{50} (concentration induisant 50 % d'inhibition)

Référence bibliographique

Doe, C., Bentley, R., Behm, D.J., Lafferty, R., Stavenger, R., Jung, D., Bamford, M., Panchal, T., Grygielko, E., Wright, L.L., Smith, G.K., Chen, Z., Webb, C., Khandekar, S., YI, T., Kirkpatrick, R., Dul, E., Jolivette, L., Marino, J.P. JR., Willette, R., Lee, D. et Hu, E. (2007), Novel Rho kinase inhibitors with anti-inflammatory and vasodilatory activities. J. Pharmacol. Exp. Ther., 320: 89.

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

Test fonctionnel (aorte de rat)

Etude de la réactivité vasculaire sur segments aortiques de rat.

Après anesthésie de l'animal, l'aorte thoracique est prélevée et immédiatement placée dans une solution saline physiologique (SSP). L'aorte thoracique proximale est nettoyée du tissu conjonctif adhérent et 4 anneaux aortiques (3-4 mm) sont découpés. L'endothélium est enlevé mécaniquement sans léser les cellules musculaires lisses.

Ces anneaux sans endothélium sont placés en milieu SSP dans des cuves à organe isolé maintenues à 37°C en présence de carbogène. La tension isométrique des anneaux est enregistrée à l'aide d'un capteur de force. A leur tension optimale, les anneaux sont soumis à une période d'équilibration, période durant laquelle le milieu physiologique est remplacé régulièrement.

Les préparations sont ensuite contractées 2 fois à l'aide d'une solution hyperpotassique (KCl 60 mM), chacune des 2 contractions étant suivie de lavages successifs pour revenir à la tension initiale. L'absence d'endothélium est vérifiée après contraction par un agoniste des récepteurs α_1-adrénergiques, la phényléphrine (PHE, 10^{-6}M), suivi de l'addition de carbachol (10^{-5}M), agoniste des récepteurs muscariniques, qui induit une relaxation uniquement en présence d'endothélium. Puis, les anneaux sont lavés régulièrement avec du SSP durant 60 minutes afin d'éliminer les agents pharmacologiques.

Les anneaux sont recontractés avec la PHE (10^{-6}M) puis après la stabilisation de la contraction, le produit ou son solvant est ajouté en concentrations cumulatives, 5 concentrations sont testées: 10^{-8}M, 10^{-7}M, 10^{-6}M, 10^{-5}M et $3x10^{-5}$M (si le produit est solubilisé dans le DMSO) ou 10^{-4}M (si H_2O est le solvant du produit).

Analyse des résultats

La réponse contractile est obtenue en milligramme (mg). Les résultats sont exprimés par la moyenne ± SEM des réponses contractiles obtenues sur au moins 2 rats. Les variations de tension de chaque produit sont calculées en pourcentage de la contraction maximale induite par la PHE avant ajout du produit, *selon la formule :*

% de contraction B(t) = [x (mg) de tension (composé) B(t) / y (mg) de tension maximale (PHE) B] x100.

Les courbes concentration-réponses obtenues sont analysées et permettent de déterminer la valeur IC_{50} de chaque produit (IC_{50}: concentration de produit nécessaire pour inhiber 50 % de la contraction maximale induite par la PHE), l'estimation de la valeur IC_{50} des courbes concentration-réponses étant obtenue par régression non linéaire.

Composé de formule (I)	**Relaxation (aorte de rat+PHE), IC_{50} (M)**
P6	2.00E-07
P9	3.30E-08
P17	1.40E-08
P19	2.30E-07
P21	1.00E-06
P24	1.00E-08

P27	5.00E-08
P42	2,00E-07
P45	1,00E-07
P47	4,00E-08
P48	1,50E-07
P50	1,00E-07
P56	1,50E-07
P58	7,00E-08
P59	5,50E-07
P61	1,70E-07
P75	2,00E-07
P129	2,00E-06
P139	2.00E-06

Evaluation sur la pression artérielle (rats RSH)

L'effet des inhibiteurs de ROCK a été testé par la diminution de la pression artérielle (PA) qu'ils induisent chez des rats spontanément hypertendus (RSH) après administration intraveineuse (i.v.) et/ou orale.En résumé, les RSH ont été anesthésiés à l'isoflurane 2 % et ont subi l'implantation d'une sonde de télémétrie (PAC40, Data Science International) dans l'aorte abdominale pour enregistrer la PA et d'un cathéter de polyéthylène dans la veine jugulaire pour réaliser l'administration i.v.

Après récupération de la chirurgie (2 à 3 semaines), la PA a été enregistrée continûment pendant 24 heures après l'administration des inhibiteurs de ROCK aux doses de 1, 3, 10 et 30 mg/kg par la voie i.v. et/ou par la voie orale. L'effet sur la PA a été exprimé en pourcentage de réduction par rapport à la pression artérielle basale avant administration du produit.

Composé de formule (I)	Rat RSH ΔPA% max, IV 3mg/kg	Rat RSH ΔPA% max, PO 3mg/kg
P6	-73.4	-35.6
P9	-67	-53.7
P17	-72.8	-56.6
P19	-39.6	-
P24	-68.2	-52.5
P27	-69	-54
P42	-59.9	-12.3
P45	-60.6	-24
P47	-62.7	-26.4
P48	-67.3	-29.2
P50	-58	-16.8
P56	-54.7	-
P58	-65.1	-52.7
P59	-40.3	-
P61	-59	-
P75	-49.8	-12.4
P129	-30.2	-18.4

Compositions pharmaceutiques

Comprimés obtenus par granulation humide

Constituants	Quantité %
Composé de formule (I)	10
Lactose poudre normale	qsp 100
Amidon de maïs	20
PVP K30	7
Carboxyméthylamidon de pomme de terre, sel de sodium faiblement réticulé	3
Silice colloïdale	0.2
Stéarate de magnésium	0.5

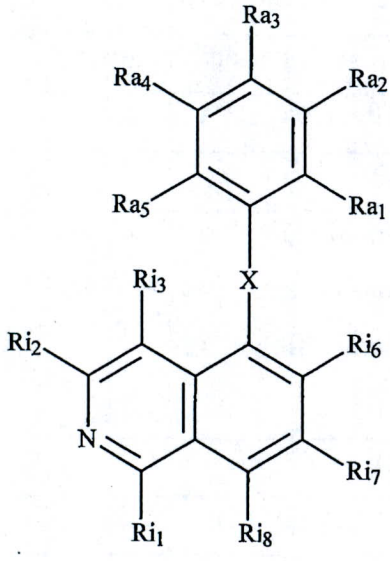
Comprimés obtenus par compression directe :

Constituants	Quantité %
Composé de formule (I)	10
Lactose aggloméré	qsp 100
Cellulose microcristalline	25
Carboxyméthylamidon de pomme de terre, sel de sodium faiblement réticulé	3
Silice colloïdale	0.2
Stéarate de magnésium	0.5

5

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :

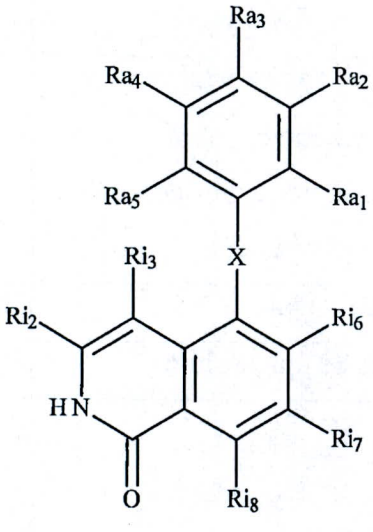


(I)

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 le composé de formule (I) pour lequel Ri_1 représente un groupement hydroxyle peut être représenté 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,

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

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que X représente un groupement -C(=O), ses isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

3. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que Ri_1 représente un groupement hydroxyle, étant entendu que ledit composé peut être représenté sous sa forme tautomère, ses isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que Ri_2, Ri_6, Ri_7 et Ri_8 représentent chacun un atome d'hydrogène, ses isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que Ra_1 et Ra_5 représentent chacun un atome de fluor, ses isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

6. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que Ra_3 ou Ra_4 représente un groupement $-CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$, ses isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

7. Composé de formule (I) selon la revendication 6, caractérisé en ce que :

- 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,

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

8. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

- 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,

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

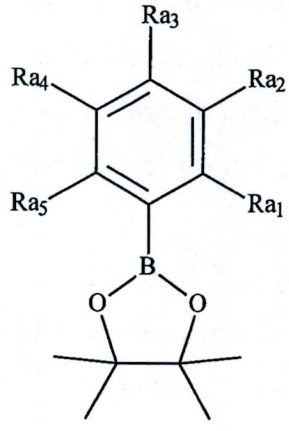
9. Composé de formule (I) selon la revendication 1 choisi parmi :

- 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,

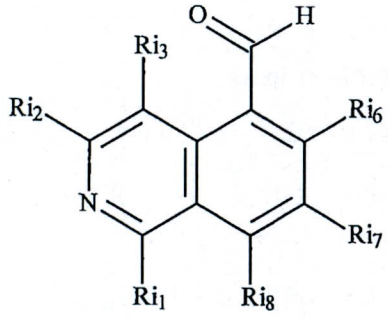
- la 5-[4-(1-amino-2-cyclohexyléthyl)-2,6-difluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one ainsi que ses isomères optiques et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
- la 5-{[4-(aminométhyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromén-8-yl]carbonyl}isoquinoléin-1(2*H*)-one ainsi que ses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

10. Procédé de synthèse des composés de formule (Ia), cas particuliers des composés de formule (I) pour lesquels X représente un groupement -C(=O), caractérisé en ce que les composés de formule (Ia) sont préparés à partir d'un composé de formule (II) :



(II)

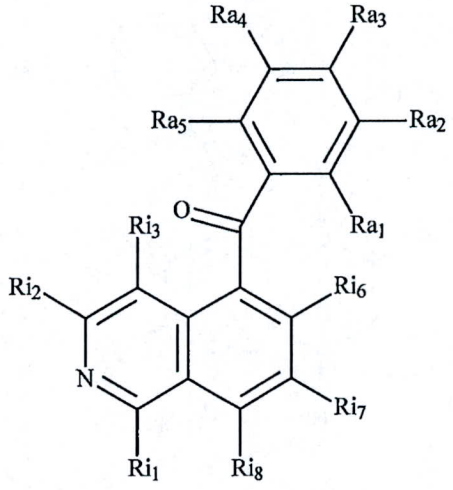
qui est soumis à une réaction de couplage avec le composé de formule (III) :



(III)

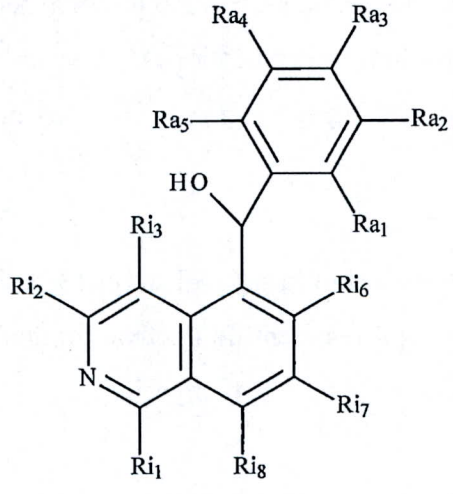
en présence d'un catalyseur au rhodium ou au palladium, d'une phosphine et d'une base dans un solvant organique,

pour conduire au composé de formule (Ia) :



(Ia)

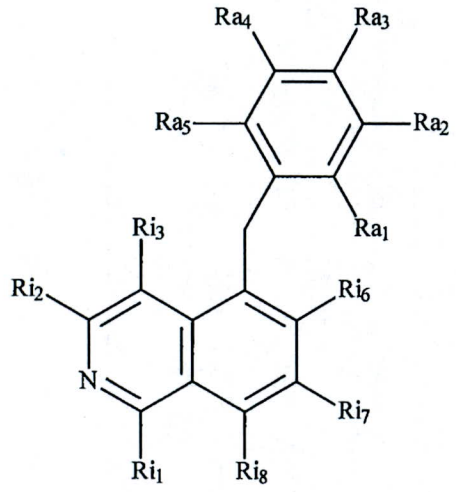
11. Procédé de synthèse des composés de formule (Ib), cas particuliers des composés de formule (I) pour lesquels X représente un groupement -CH(OH)- :



(Ib)

caractérisé en ce que les composés de formules (Ib) sont préparés à partir des composés de formule (Ia) par une réaction de réduction en présence de tétraborohydrure de sodium.

12. Procédé de synthèse des composés de formule (Ic), cas particuliers des composés de formule (I) pour lesquels X représente un groupement -CH_2-



(Ic)

caractérisé en ce que les composés de formules (Ic) sont préparés à partir des composés de formule (Ib) par une réaction de réduction en présence d'acide trifluoroacétique et de triéthylsilane.

13. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

14. Composition pharmaceutique selon la revendication 13, utile pour le traitement ou la prévention des pathologies qui résultent de l'activation de la voie RhoA/ROCK et de la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine.

15. Composition pharmaceutique selon la revendication 14, utile pour le traitement ou la prévention de l'hypertension artérielle systémique, de l'hypertension artérielle pulmonaire, de l'angor, de l'infarctus du myocarde, de la resténose post-angioplastie, de l'anévrisme aortique, de l'occlusion des artères périphériques, de l'athérosclérose, de la fibrose cardiaque et de l'insuffisance cardiaque.

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 15, utile pour le traitement ou la prévention de l'hypertension artérielle systémique.

17. Composition pharmaceutique selon la revendication 14, utile pour le traitement ou la prévention du glaucome et des pathologies de la cornée.

18. Composition pharmaceutique selon la revendication 14, utile pour le traitement ou la prévention de la dysfonction érectile, des maladies pulmonaires broncho-obstructives, de la fibrose intestinale post-radiation, de la sclérose systémique cutanée, de la fibrose pulmonaire associée à l'hypertension artérielle pulmonaire, des maladies hépatiques, de la fibrose et la glomérulo-sclérose rénale, du diabète, de l'hyperglycémie, de l'insulino-résistance, des néphropathies diabétiques induites ou non par l'hypertension, des maladies thrombotiques, du vaso-spasme cérébral et de l'ischémie cérébrale résultante.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2015/050415

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D217/02 C07D217/24 C07D405/06 A61K31/472 A61P9/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/000240 A1 (SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND [DE]; PLETTENBURG OLIVER [DE]) 4 January 2007 (2007-01-04) cited in the application page 1, lines 3-6; claims 1,33-35; compounds 27,29,37 -----	1-18
A	PHILIP V. LOGRASSO AND YANGBO FENG: "Rho Kinase (ROCK) inhibitors and their application to inflammatory disorders", CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 9, no. 8, 2009, pages 704-723, XP055134546, ISSN: 1568-0266, DOI: 10.2174/156802609789044452 the whole document page 708, right-hand column, paragraph 1; table 3; compound 25 ----- -/--	1-18

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 March 2015	14/04/2015

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Ladenburger, Claude

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CORRINE Y. WATSON ET AL: "Synthesis of 3-substituted benzamides and 5-substituted isoquinolin-1(2H)-ones and preliminary evaluation as inhibitors of poly(ADP-ribose)polymerase (PARP)", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 6, no. 6, 1998, pages 721-734, XP002481784, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/S0968-0896(98)00029-7 schéma 5; compound 39 -----	1
A	WO 02/13827 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO [US]; SIT SING YUEN [US]) 21 February 2002 (2002-02-21) schémas 1-3; examples 4-6,9; compounds V,VIa,VIb -----	1

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2015/050415

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007000240 A1	04-01-2007	AR 054518 A1	27-06-2007
		AT 441641 T	15-09-2009
		AU 2006264043 A1	04-01-2007
		BR PI0613597 A2	18-01-2011
		CA 2611295 A1	04-01-2007
		CN 101213187 A	02-07-2008
		CY 1110108 T1	14-01-2015
		DK 1899322 T3	14-12-2009
		DO P2006000149 A	31-12-2006
		EP 1899322 A1	19-03-2008
		ES 2331853 T3	18-01-2010
		GT 200600273 A	05-02-2007
		HK 1122276 A1	12-10-2012
		HR P20090589 T1	31-12-2009
		IL 188380 A	29-02-2012
		JP 5097701 B2	12-12-2012
		JP 2008543956 A	04-12-2008
		KR 20080021070 A	06-03-2008
		MA 29535 B1	02-06-2008
		MY 146037 A	15-06-2012
		NZ 565040 A	28-05-2010
		PA 8683501 A1	17-01-2007
		PE 01412007 A1	21-02-2007
		PT 1899322 E	09-11-2009
		SI 1899322 T1	29-01-2010
		US 2009088429 A1	02-04-2009
		US 2011245248 A1	06-10-2011
		UY 29641 A1	31-01-2007
		WO 2007000240 A1	04-01-2007
		ZA 200710001 A	26-11-2008
WO 0213827 A1	21-02-2002	AU 8824201 A	25-02-2002
		AU 2001288242 B2	17-11-2005
		BR 0113170 A	06-01-2004
		CA 2417807 A1	21-02-2002
		CN 1473045 A	04-02-2004
		EP 1320367 A1	25-06-2003
		JP 2004506014 A	26-02-2004
		KR 20030027020 A	03-04-2003
		MX PA03001272 A	02-04-2004
		NO 20030515 A	31-03-2003
		NZ 524212 A	30-07-2004
		US 6645975 B1	11-11-2003
		WO 0213827 A1	21-02-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2015/050415

307

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D217/02 C07D217/24 C07D405/06 A61K31/472 A61P9/00
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2007/000240 A1 (SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND [DE]; PLETTENBURG OLIVER [DE]) 4 janvier 2007 (2007-01-04) cité dans la demande page 1, ligne 3-6; revendications 1,33-35; composés 27,29,37 -----	1-18
A	PHILIP V. LOGRASSO AND YANGBO FENG: "Rho Kinase (ROCK) inhibitors and their application to inflammatory disorders", CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 9, no. 8, 2009, pages 704-723, XP055134546, ISSN: 1568-0266, DOI: 10.2174/156802609789044452 le document en entier page 708, colonne de droite, alinéa 1; tableau 3; composé 25 ----- -/--	1-18

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
31 mars 2015	14/04/2015

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Ladenburger, Claude

1

305

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2015/050415

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	CORRINE Y. WATSON ET AL: "Synthesis of 3-substituted benzamides and 5-substituted isoquinolin-1(2H)-ones and preliminary evaluation as inhibitors of poly(ADP-ribose)polymerase (PARP)", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 6, no. 6, 1998, pages 721-734, XP002481784, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/S0968-0896(98)00029-7 schéma 5; composé 39	1
A	WO 02/13827 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO [US]; SIT SING YUEN [US]) 21 février 2002 (2002-02-21) schémas 1-3; exemples 4-6,9; composés V,VIa,VIb	1

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2015/050415

308

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2007000240 A1	04-01-2007	AR 054518 A1	27-06-2007
		AT 441641 T	15-09-2009
		AU 2006264043 A1	04-01-2007
		BR PI0613597 A2	18-01-2011
		CA 2611295 A1	04-01-2007
		CN 101213187 A	02-07-2008
		CY 1110108 T1	14-01-2015
		DK 1899322 T3	14-12-2009
		DO P2006000149 A	31-12-2006
		EP 1899322 A1	19-03-2008
		ES 2331853 T3	18-01-2010
		GT 200600273 A	05-02-2007
		HK 1122276 A1	12-10-2012
		HR P20090589 T1	31-12-2009
		IL 188380 A	29-02-2012
		JP 5097701 B2	12-12-2012
		JP 2008543956 A	04-12-2008
		KR 20080021070 A	06-03-2008
		MA 29535 B1	02-06-2008
		MY 146037 A	15-06-2012
		NZ 565040 A	28-05-2010
		PA 8683501 A1	17-01-2007
		PE 01412007 A1	21-02-2007
		PT 1899322 E	09-11-2009
		SI 1899322 T1	29-01-2010
		US 2009088429 A1	02-04-2009
		US 2011245248 A1	06-10-2011
		UY 29641 A1	31-01-2007
		WO 2007000240 A1	04-01-2007
		ZA 200710001 A	26-11-2008
WO 0213827 A1	21-02-2002	AU 8824201 A	25-02-2002
		AU 2001288242 B2	17-11-2005
		BR 0113170 A	06-01-2004
		CA 2417807 A1	21-02-2002
		CN 1473045 A	04-02-2004
		EP 1320367 A1	25-06-2003
		JP 2004506014 A	26-02-2004
		KR 20030027020 A	03-04-2003
		MX PA03001272 A	02-04-2004
		NO 20030515 A	31-03-2003
		NZ 524212 A	30-07-2004
		US 6645975 B1	11-11-2003
		WO 0213827 A1	21-02-2002

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de publicación internacional
27 agosto 2015 (27.08.2015)

WIPO | PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2015/124877 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
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) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2015/050415

(22) Fecha de presentación internacional:
20 febrero 2015 (20.02.2015)

(25) Idioma de la presentación: francés

(26) Idioma de la publicación: francés

(30) Datos de prioridad:
1451389 21 febrero 2014 (21.02.2014) FR

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

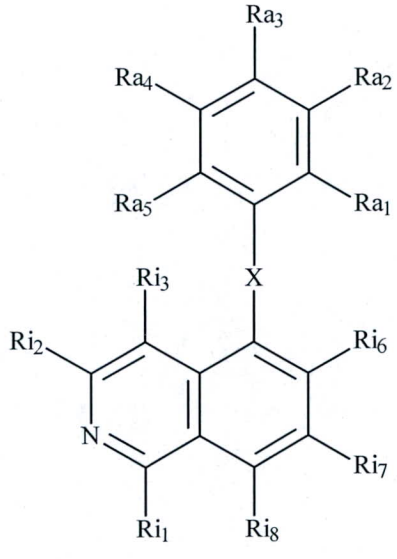
(72) Inventores: **CHIMENTI, Stefano;** 199, boulevard Voltaire, F-75011 Paris (FR). **COURCHAY, Christine**; 15, rue Jean Tassel, F-91430 Igny (FR). **DESSINGES, Aimée**; Appart. N° 47, 8, Bd du Général de Gaulle, F-92500 Rueil-Malmaison (FR). **GELLIBERT, Françoise**; 7, Chemin de la Croix de Bures, 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) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección nacional 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) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (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).

[Continuación en la página siguiente]

(54) Título: DERIVADOS DE 5-BENCILISOQUINOLEÍNA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES



(I)

(57) Resumen: La invención se refiere a nuevos derivados isoquinoleínas de fórmula (I), a su síntesis y a su utilización en la prevención y/o el tratamiento de patologías que resultan de la activación de la vía RhoA/ROCK y de la fosforilación de la cadena ligera de la miosina. X representa un grupo -C(=O), -CH(OH)- o -CH_2-, y los otros sustituyentes representan diversos grupos tales como definidos en la reivindicación 1.

WO 2015/124877 A1

Publicada:
- *Con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*