DERIVADOS DE 5-BENCILISOQUINOLEÍNA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

La presente invención se refiere a nuevos derivados isoquinoleínas, 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.

Bajo el efecto de agonistas tales como la angiotensina II, la 5-hidroxitriptamina o la endotelina, la proteína RhoA de membrana, que pertenece a la familia de pequeñas proteínas ligadas a GTP, adquiere la configuración activa ligada a GTP, bajo el control de factores de intercambio específicos de los nucleótidos adenílicos. Esta forma activa de membrana permite la unión a la proteína Rho-quinasa y la activación de esta última.
La Rho-quinasa es una quinasa de serina/treonina con una masa molecular de 160 kdaltons y una de las numerosas dianas de la proteína RhoA. Se han identificado dos isoformas de Rho-quinasa, Rho-quinasa β/ROK β/p160ROCK o ROCK1 y Rho-quinasa α/ROCK α o ROCK2, codificadas por dos genes diferentes. Las dos isoformas se expresan de manera ubicua, ROCK2 particularmente en las células musculares lisas vasculares, el corazón y el cerebro. ROCK1 se expresa preferentemente en los tejidos no nerviosos tales como el pulmón, el hígado, el bazo, el riñón y los testículos. Estas dos isoformas comparten 92% de homología en su dominio quinasa. La activación de ROCK por RhoA-GTP da lugar a la fosforilación y la inhibición de una sub-unidad reguladora de la miosina fosfatasa y permite así mantener la cadena ligera de la miosina en un estado fosforilado, independientemente de la concentración de Ca^{2+} intracelular (proceso denominado de sensibilización al Ca^{2+}). La fosforilación de la cadena ligera de la miosina es responsable del aumento de la contractibilidad del citoesqueleto de actina, que resulta de un deslizamiento entre los filamentos de actina y de miosina.

La activación de la vía RhoA/ROCK está implicada en las disfunciones siguientes y las patologías asociadas a éstas:

- vasoconstricción por aumento del tono miogénico (Rattan et al, Pharmacological Sciences, 880 :1-10, 2011),

- formación de las fibras de estrés y contracción celular (Kaibuchi et al, Sciences, 275 : 1308, 1997),
- hipertensión arterial sistémica (Uehata et al, Nature, 389 : 990-993, 1997 ; Pacaud et al, P. Nat. Rev. Cardiol .,7(11) : 637-647, 2010),
- hipertensión arterial pulmonar (Jankov et al, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 299 :H1854-H1864, 2010 ; Fukumoto et al, Heart, 91 : 391-392, 2005) y la fibrosis pulmonar asociada (Duong-Quy et al, J. Fran. Viet. Pneu., 03(08) : 1-74, 2012),
- aumento de la presión intraocular, la retinopatía y el glaucoma resultantes (Acott et al, Curr Opin Ophtalmol, 23(2) : 135-43, 2012 ; Tanihara et al, Curr Eye Res, 36(10) : 964-70, 2011 ; Rossetti et al, Expert.Opin.Investig.Drugs, 20(7) :947-959, 2011 ; Chen et al, Clin. Ophtalmol, 5 : 667-677, 2011 ; Rao et al, J Glaucoma, 21 :530-538, 2012, Zhong et al, Int J Oncol, 43(5) :1357-67, 2013 ; Van de Velde, Acta Ophtalmologica, 91 : s252, 2013), distrofia de la córnea debida a una proliferación de las células endoteliales (Kinoshita et al, Cornea, 32(8) : 1167-1170, 2013),
- vaso-espasmo de las coronarias, angina de pecho, infarto de miocardio, (Kandabashi et al, Circulation, 101 : 1319-1323, 2000 ; Shimokawa et al, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol, 301 : H287-H296, 2011),
- disfunción endotelial por la regulación negativa de la producción de $NO^{\cdot}$ y aterosclerosis (Shimokawa et al, Cardiovasc . Res. 51 : 169-177, 2001),
- aneurisma aórtico, oclusión de las arterias periféricas (Shimokawa et al, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 301 : H287-H296, 2011),
- disfunción eréctil (Chitaley et al, Int J Impot Res, 24(2) : 49-60, 2012),
- proliferación, movilidad de las células endoteliales y angiogénesis (Imamura et al, Biochem, Biophys Res, 269(2) : 633-640, 2000),
- viscosidad de la sangre y tasa de fibrogénesis elevada (Zhang et al, Central South Pharmacy, 3,035, 2008),
- diferenciación de los fibroblastos cardiacos en miofibroblastos (Kalluri et al, J. Cell. Physiol. 225 :631-637, 2010 ; Sabbadini et al, Circ.Res., 82 : 303-312, 2009 ; Rohr, Heart Rhythm, 6(6) : 848-856, 2009),
- remodelado ventricular y fibrosis cardiaca después de infarto de miocardio (Hattori et al, Circulation, 109 : 2234-2239, 2004 ; Krum et al, Am J Physiol Heart Circ

Physiol, 294 : H1804-H1814, 2008 ; Entman et al, Cardiovasc.Res., 83 : 511-518, 2009 ; Liu et al, Toxicology Letters, 211 : 91-97, 2012) e insuficiencia cardiaca (Kishi et al, Circulation, 111 : 2741-2747, 2005),

- proliferación de las células musculares lisas y restenosis (Shimokawa et al, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 301 : H287-H296, 2011),
- diabetes, hiperglucemia, resistencia a insulina, nefropatías diabéticas (Kikuchi et al, J. Endocrinol., 192 : 595-603, 2007 ; Kolavennu et al, Diabetes, 57 :714-723, 2008) e insuficiencia renal, fibrosis renal, nefroesclerosis (Matsuoka et al, J Hypertens, 26(9) :1837-48, 2008),
- activación de los astrocitos del hígado y enfermedades del hígado tales como cirrosis, hepatitis y cáncer (WO2000064478A1, 2000),
- diferenciación de los fibroblastos de la dermis humana en la esclerosis sistémica cutánea (Distler et al, Arthritis and Rheumatism, 58(8) : 2553-2564, 2008),
- fibrosis intestinal post-radioterapia por diferenciación de las células musculares lisas (Vozenin-Brotons et al, Gut, 54(3) :336-343, 2005),
- adherencia, migración, fagocitosis de los macrófagos y enfermedades inflamatorias (Schwartz et al, the EMBO Journal, 26 : 505-515, 2007 ; Doe et al, J.Pharmacol.Exp.Ther., 320 :89-98, 2007),
- vasoespasmo cerebral e isquemia resultante con disfunción neurológica (Shibuya et al, J.Neurol.Science, 238 : 31-39, 2005),
- degeneración neuronal tal como la enfermedad de Alzheimer (Zhou et al, Science, 302 : 1215-1217, 2003 ; Song et al, CNS Neurosci. Ther . 19, 603-610, 2013),
- dolores neuropáticos (Xiao et al, Brain, Behaviour and Immunity, 23(8) : 1083-88, 2009),
- recuperación neurológica después de afectación de la médula espinal (Hara et al, J. Neurosurg. 93 (supl.1) :94-101, 2000 ; Dergham et al, J. Neurosci . 22, 6570-6577, 2002 ; Yamashita et al, Ther. Clin. Risk Manag., 4(3) : 605-615, 2008),
- proliferación y migración celular (Feng et al, Current Topics in Medical Chemistry, 9, 704-723, 2009 ; Utsunomiya et al, Biochemical and Biophysical Research Communication, 402 :725-730,2010),
- formación de metástasis y desarrollo de cáncer de mama, de pulmón, de colon, de cerebro, de cabeza y cuello (Liu et al, Cancer Res, 69 : 8742-8751, 2009 ; Li et al,

FEBS Lett. 580 : 4252-4260, 2006 ; Vishnubhotla et al, Lab.Invest. 87 : 1149-1158, 2007 ; Zohrabian et al, Anticancer Res. 29 : 119-123, 2009 ; Torre et al, Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 136 : 493-501, 2010 ; Ying et al, Mol.Cancer Ther., 5 : 2158-2164, 2006),

- activación de los osteoclastos (migración) y de la resorción ósea (Hruska et al, J Biol chem, 278(31) : 29086-97, 2003),
- contracción de las células musculares lisas bronquiales, enfermedades bronco-pulmonares crónicas y asma (Mori et al, Am. J. Resp. Cell. Mol. Biol., 20(6) : 1190-1200, 1999 ; Kanaide et al, Br J Pharmacol, 132 : 111-118, 2001),
- aumento de la vía de señalización de SREBP (Sterol Response Binding Element) bajo el efecto de tensión de cizalla y activación del gen que codifica el receptor de LDL (Lin et al, Cir. Res., 92(12) : 1296-1304, 2003).

Así, un compuesto que tuviera la capacidad de inhibir la Rho-quinasa y la fosforilación de la cadena ligera de la miosina, podría prevenir o tratar las enfermedades cardiovasculares o no cardiovasculares tales como: hipertensión arterial sistémica, hipertensión arterial pulmonar, glaucoma, retinopatías, degeneraciones del nervio óptico, patologías de la córnea, enfermedades coronarias tales como angina, infarto de miocardio, restenosis post-angioplastia, aneurisma aórtico, oclusión de las arterias periféricas, aterosclerosis, fibrosis cardiaca e insuficiencia cardiaca, disfunción eréctil, enfermedades pulmonares bronco-obstructivas tales como asma o síndrome de distrés respiratorio en el adulto, fibrosis intestinal post-radiación, esclerosis sistémica cutánea, fibrosis pulmonar asociada a hipertensión arterial pulmonar, prevención o tratamiento de enfermedades hepáticas, fibrosis y glomerulo-esclerosis renal, nefropatías diabéticas inducidas o no por hipertensión, enfermedades trombóticas, vaso-espasmo cerebral e isquemia cerebral resultante, dolores neuropáticos, enfermedades neuronales degenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedades inflamatorias, desarrollo de cáncer y su progresión por metástasis, osteoporosis, metabolismo lipídico.

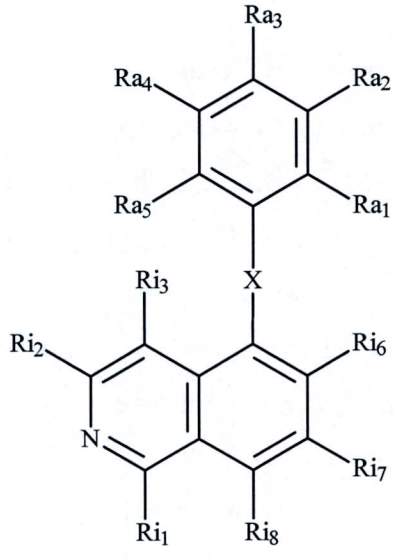
Los inhibidores de Rho-quinasa que poseen un esqueleto isoquinoleína se describen en varias solicitudes de patente.

Se puede citar por ejemplo la solicitud WO2005/035 503 que describe inhibidores de Rho-quinasa para el tratamiento del glaucoma.

La solicitud EP 0 187 371 describe inhibidores de Rho-quinasa que poseen un esqueleto isoquinoleína con una función sulfonamida para el tratamiento del glaucoma, y en particular Fasudil.

Se pueden citar igualmente las solicitudes de patente WO2007/000 240, WO2007/012 421, WO2007/012 422, WO2008/077 550, WO2008/077 552, WO2008/077 553, WO2008/077 554, WO2008/077 555, WO2008/077 556, WO2009/156 092, WO2009/156 099 y WO2009/156 100 que describen inhibidores de Rho-quinasa útiles en el tratamiento de la hipertensión y del glaucoma.

La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I)

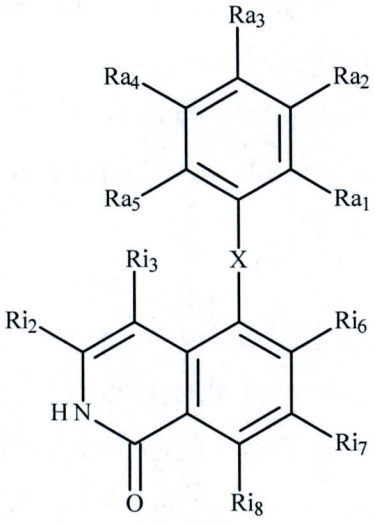


(I)

en la que:

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

entendiéndose que los compuestos de fórmula (I) para los que Ri_1 representa un grupo hidroxilo pueden estar representados en la forma tautómera siguiente:



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

entendiéndose que:

- Ra_1, Ra_2, Ra_3, Ra_4 y Ra_5 no pueden representar simultáneamente un átomo de hidrógeno,
- Ra_3 y Ra_4 no pueden representar simultáneamente un grupo -$CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$,
- Ra_1 y Ra_2 pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un heterociclo que posee de 4 a 7 eslabones elegido entre

tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tetrahidropirano, tetrahidro-2*H*-piran-4-amina ó 1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanamina, y

- Ra_2 y Ra_3 pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo hidrógenocarbonado que posee de 4 a 7 eslabones elegido entre ciclopentano, ciclopentanamina, *N*-ciclopentilglisinamida ó 1-metilciclopentanamina,

- m es un número entero cuyo valor está fijado en 1, 2 ó 3,
- R' y R'', idénticos o diferentes, representan cada uno grupos -alquilo(C_1-C_6), o bien forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo que posee de 3 a 7 eslabones,
- Ry_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C_1-C_6), un grupo -CH_2-ciclohexilo, o un grupo 3-metoxifenilo,
- Ry_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C_1-C_6),
- Ry_3 representa:
  - un átomo de hidrógeno,
  - un grupo –C(=O)-$CHRy_4$-$NHRy_5$ con Ry_4 representando un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) y Ry_5 representando un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o
  - un grupo -alquilo(C_1-C_6) que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo -Oalquilo(C_1-C_3), un grupo ciclohexilo o un grupo metilsulfonilo,

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

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

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

Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables, se pueden citar a título no limitativo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tártrico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, *para*-toluenosulfónico, bencenosulfónico, canfórico, pamoico, 1,5-naftalendisulfónico.

Los grupos alquilo(C_1-C_6) pueden ser lineales o ramificados.

Los ciclos hidrógenocarbonados o los heterociclos presentes en los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden estar sustituidos con uno o varios átomos de halógeno y/o con uno o varios de los grupos siguientes: -NH_2, hidroxilo, -alquilo(C_1-C_6), -Oalquilo(C_1-C_6), -NHalquilo(C_1-C_6), -alquil(C_1-C_6)-NH_2, -NH-C(=O)-alquilo(C_1-C_6)-NH_2

Cuando R' y R'' forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo, sustituido o no, que posee de 3 a 7 eslabones, este heterociclo se elige preferentemente entre morfolina, pirrolidina, piperidina o *N*-metilpiperidina.

Cuando Ra_2 o Ra_3 representa un heterociclo nitrogenado que posee de 3 a 7 eslabones, este heterociclo puede elegirse entre la lista no limitativa siguiente: aziridina, azetidina, imidazolina, pirrolidina, piperidina, piperazina, imidazol, pirrol, piridina, pirimidina, piridazina, 1,2,3,4-tetrahidropirimidina, hexahidropirimidina, hexahidropiridazina.

Un aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que X representa un grupo -C(=O)-, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que Ri_1 representa un grupo hidroxilo, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que Ri_2 o Ri_3 representa un grupo alquilo(C_1-C_6), más particularmente un grupo metilo o etilo, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que Ri_2 y/o Ri_3 representan un átomo de hidrógeno, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que Ri_6 y/o Ri_7 y/o Ri_8 representan un átomo de hidrógeno, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que Ri_2, Ri_6, Ri_7 y Ri_8 representan cada uno un átomo de hidrógeno, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que Ra_1 y/o Ra_5 representan un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, más particularmente un átomo de cloro o de flúor, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que Ra_1 y Ra_5 representan cada uno un átomo de flúor, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que Ra_2 representa un átomo de hidrógeno, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que Ra_3 y Ra_4 representan un átomo de hidrógeno o un grupo $-CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$, entendiéndose que Ra_3 y Ra_4 no pueden representar simultáneamente un grupo $-CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que Ra_3 o Ra_4 representa un grupo $-CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que Ra_3 o Ra_4 representa un grupo $-CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$ y:

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

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

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que Ra_3 representa un grupo $-CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$ y Ra_1 y Ra_2 forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un heterociclo que posee de 4 a 7 eslabones, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

De forma preferente, dicho heterociclo se elige entre tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o tetrahidropirano.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que Ra_3 representa un átomo de hidrógeno y Ra_1 y Ra_2 forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un heterociclo que posee de 4 a 7 eslabones, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

De forma preferente, dicho heterociclo se elige entre tetrahidro-2*H*-piran-4-amina ó 1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanamina.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que Ra_2 y Ra_3 forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo

hidrógenocarbonado que posee de 4 a 7 eslabones, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

De forma preferente, dicho ciclo hidrógenocarbonado se elige entre ciclopentano y sus derivados, más particularmente ciclopentanamina, *N*-ciclopentilglisinamida ó 1-metilciclopentanamina.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que:

- X representa un grupo -C(=O)-,
- Ri_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,
- Ri_2, Ri_6, Ri_7 y Ri_8 representan cada uno un átomo de hidrógeno y Ri_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6),
- Ra_1 y Ra_5, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de flúor, o un grupo alquilo(C_1-C_6),
- Ra_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C_1-C_6),
- Ra_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo piperidina, o un grupo -$CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$,
- Ra_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -$CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$, entendiéndose que Ra_3 y Ra_4 no pueden representar simultáneamente un grupo -$CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$, y que:
  - Ra_3 representando un grupo -$CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$, Ra_1 y Ra_2 pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o tetrahidropirano, o
  - Ra_3 representando un átomo de hidrógeno, Ra_1 y Ra_2 pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo tetrahidro-2*H*-piran-4-amina ó 1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanamina, o
  - Ra_2 y Ra_3 pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo ciclopentanamina ó 1-metilciclopentanamina,
- Ry_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C_1-C_6), o un grupo -CH_2-ciclohexilo,
- Ry_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C_1-C_6),

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

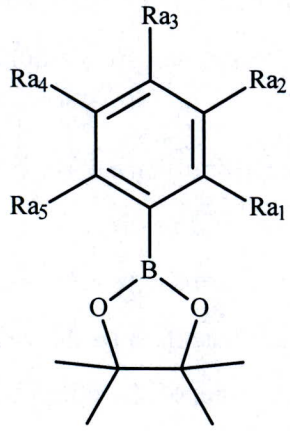
sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) elegidos entre:

- [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- [4-((1*R*)-1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](1-hidroxiisoquinolein-5-il)metanona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 1-[3,5-difluoro-4-(isoquinolein-5-ilmetil)fenil]etanamina así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- {4-[(1*S*)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolein-5-il)metanol así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- [4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-[4-(1-aminoetil)-2-fluoro-3-metoxibenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-({5-[(1*R*)-1-aminoetil]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-8-il}carbonil)isoquinolein-1(2*H*)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2-metilbenzoil}isoquinolein-1(2*H*)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,

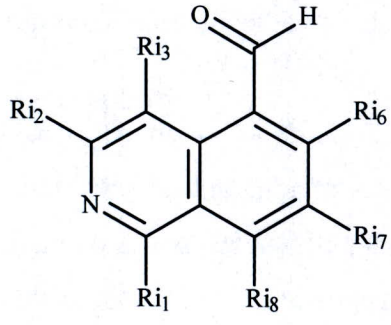
- 5-(2,6-difluoro-4-{1-[(2-hidroxietil)amino]etil}benzoil)isoquinolein-1(2*H*)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil}-4-metilisoquinolein-1(2*H*)-ona así como sus sales de adición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

Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (Ia), casos particulares de compuestos de fórmula (I) para los que X representa un grupo -C(=O), a partir de un compuesto de fórmula (II):



(II)

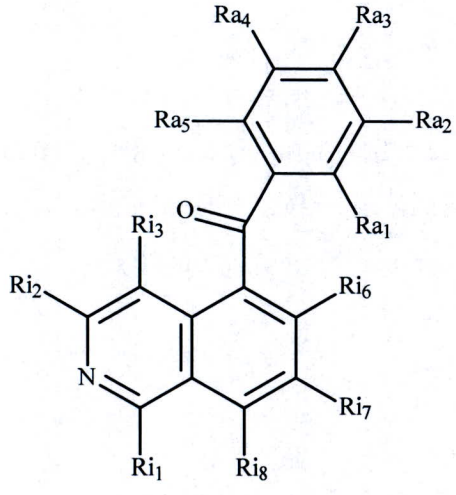
que se somete a una reacción de acoplamiento con el compuesto de fórmula (III):



(III)

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

para dar lugar al compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

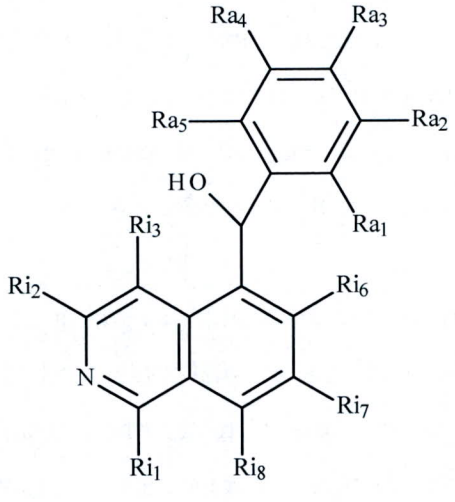
Entre los catalizadores de rodio y de paladio que pueden utilizarse para efectuar la reacción de acoplamiento entre el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) se pueden citar a título no limitativo los catalizadores siguientes: $([Rh(CH_2CH_2)_2Cl]_2$, Rh(acac)(coe)2 (coe = ciclooctено) y el complejo de tris(dibencilidenacetona)-dipaladio/cloroformo (Pd_2dba_3-$CHCl_3$).

Entre las fosfinas que pueden utilizarse para efectuar la reacción de acoplamiento entre el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) se pueden citar a título no limitativo tri-butilfosfina, 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp) y 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf).

Entre las bases que pueden utilizarse para efectuar la reacción de acoplamiento entre el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) se pueden citar a título no limitativo carbonato de potasio e hidrógenocarbonato de potasio.

Entre los disolventes orgánicos que pueden utilizarse para efectuar la reacción de acoplamiento entre el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) se pueden citar a título no limitativo 1,4-dioxano, dimetoxietano y tolueno.

Los compuestos de fórmula (Ia) así obtenidos pueden después transformarse en compuestos de fórmula (Ib), casos particulares de compuestos de fórmula (I) para los que X representa -CH(OH)-, por una reacción de reducción:

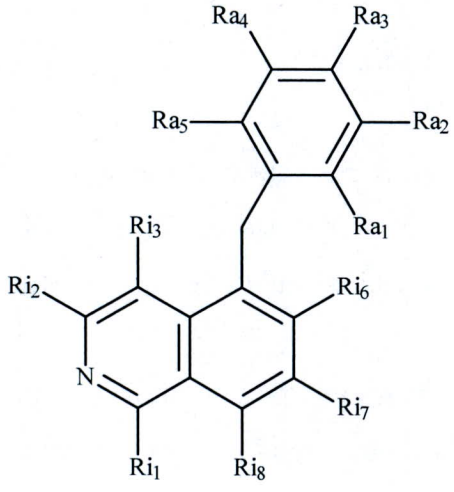


(Ib)

364

Esta reacción de reducción puede efectuarse en presencia de donantes de hidruros, tales como tetraborohidruro de sodio ($NaBH_4$).

Los compuestos de fórmula (Ib) así obtenidos pueden transformarse en compuestos de fórmula (Ic), casos particulares de compuestos de fórmula (I) para los que X representa $-CH_2-$, por una nueva reacción de reducción, que puede efectuarse en presencia de ácido trifluoroacético y trietilsilano:



(Ic)

Las formas ópticamente activas de los compuestos de fórmula (I) se obtienen, bien a partir de formas ópticamente activas del compuesto de fórmula (III), bien por desdoblamiento de las formas racémicas de los compuestos de fórmula (I), según métodos conocidos de la bibliografía.

La presente invención tiene igualmente por objeto las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un compuesto de fórmula (I), o su sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se citarán más particularmente las que convienen para la administración oral, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), per o transcutánea, nasal, rectal, perlingual, ocular o respiratoria, y principalmente los comprimidos simples o grageados, comprimidos sublinguales, cápsulas

duras, cápsulas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables o bebibles, aerosoles, gotas oculares o nasales.

Además del compuesto de fórmula (I), las composiciones farmacéuticas según la invención contienen uno o varios excipientes o vehículos tales como diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes de disgregación, absorbentes, colorantes, edulcorantes.

A título de ejemplo de excipientes o vehículos, se pueden citar:

- *para los diluyentes*: lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerina,
- *para los lubricantes*: sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y de calcio, polietilenglicol,
- *para los aglutinantes*: silicato de aluminio y de magnesio, almidón, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona,
- *para los disgregantes:* agar, ácido algínico y su sal de sodio, mezclas efervescentes.

El porcentaje de principio activo de fórmula (I) en la composición farmacéutica está comprendido preferiblemente entre 5% y 50% en peso.

La posología útil varía según la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza y gravedad de la afección, y la toma de tratamientos eventuales asociados, y se escalona de 0,5 mg a 500 mg en una o varias tomas al día.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Lista de las abreviaturas utilizadas

AcOEt:	acetato de etilo
Boc_2O:	dicarbonato de di terc-butilo
DMF:	dimetilformamida
DMSO:	dimetilsulfóxido
DTT:	ditiotreitol
EDTA:	ácido etilen diamino tetraacético

EGTA	Ácido etilenbis(oxietilen-nitrilo)tetraacético
ESI:	electrospray ionization (ionización por electropulverización)
eq.:	equivalente(s)
GC:	gas chromatography (cromatografía de gases)
Hepes:	ácido 4-(2-hidroxietil-1-piperazina etanosulfónico
HRMS:	high resolution mass spectrometry (espectrometría de masas de alta resolución)
IR:	infrarrojo
i.v.:	intravenoso
KHMDS:	hexametil-disililazano de potasio
LCMS:	liquid chromatography-mass spectrometry (cromatografía líquida-espectrometría de masas)
LDA:	diisopropilamiduro de litio
m-CPBA:	ácido meta-cloroperbenzoico
MS:	mass spectrometry (espectrometría de masas)
NEt_3:	trietilamina
TMSCN:	cianuro de trimetilsililo
SFC:	cromatografía en fase supercrítica
RMN:	resonancia magnética nuclear
tBuOK	*terc*-butanoato de potasio
THF:	tetrahidrofurano
TMS:	tetrametilsilano
TMSCN	trimetilsilanocarbonitrilo
Tris:	trishidroximetilaminometano ó 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol

La presencia del signo « * » en la proximidad de un átomo de carbono en las fórmulas químicas recalca que ese carbono tiene una configuración absoluta fijada, sin que se haya identificado la naturaleza de esa configuración.

Los espectros infrarrojos se han registrado mediante un espectrómetro con transformada de Fourrier Bruker TENSOR 27 en modo ATR.

Los espectros RMN de protón se han registrado en espectrómetros Bruker DPX 400-B. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm y se determinan respecto a TMS utilizado como referencia. Las abreviaturas utilizadas son:

- s: singlete
- d: doblete
- dd: doblete desdoblado
- dt: doblete triplete
- t: triplete
- td: triplete desdoblado
- cuad: cuadruplete
- quint: quintuplete
- m: multiplete

Los espectros de masas se registran en un espectrómetro TSQ 7000.

Los controles por GC se han efectuado en una columna HPS-J&W Scientific 0,53 x 15 m con un cromatógrafo GC Agilent 4890 con detección por ionización de llama (FID).

Los controles por HPLC se han efectuado en columnas Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,1 x 30 mm en HPLC 1200 Agilent con detector de red de diodos (DAD).
SFC: Los análisis de pureza enantiomérica se realizan en un UPC2 (Waters).
Las cromatografías en capa fina (CCM) se han efectuado en placas de sílice MERCK 60F-254.

Las cromatografías se han efectuado con un gel de sílice MERCK 60 (0,040-0,063 mm) o con columnas de sílice preempaquetadas Interchim o Grace.

Las separaciones en fase inversa se han realizado en columnas Interchim FHP RP C18 15 µm 275 x 60 mm con detección UV.

Las filtraciones se han efectuado en filtros de tipo GVHP (0,22 µm) Millipore para las fases orgánicas y en filtros de la marca Whatman GF/A cat. No1820-070 para las fases acuosas.

Preparación de los compuestos de la invención

Preparación de los precursores isoquinoleínas

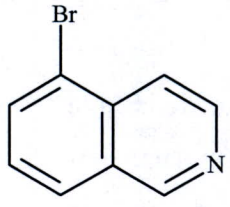
Protocolo I: Preparación de los intermedios 5-halo-isoquinoleínas

Los intermedios siguientes se han preparado por bromación de isoquinoleínas comerciales según el protocolo descrito por Brown, W. D. ; Gouliaev, A. H., *Synthesis*, **2002**, *1*, 83-86 y *Organic Syntheses*, **2004**, *81*, 98-104.

Intermedio 2:

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

IR (cm^{-1}): 1.621-1.579, 819-629;



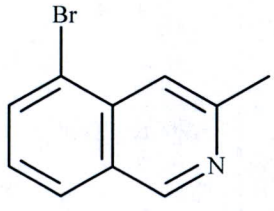
2

Intermedio 290:

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

IR (cm^{-1}): 1.621-1.584, 666

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

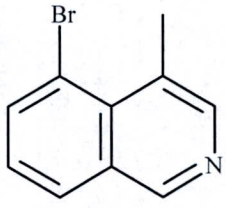


290

Intermedio 299:

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

IR (cm^{-1}): 1.609-1.579



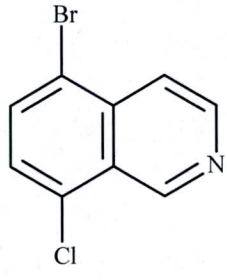
299

El intermedio **754** se ha preparado a partir del intermedio **2** según el protocolo siguiente:

A una disolución de H_2SO_4 concentrado (48 mL) a temperatura ambiente se añade el intermedio **2** (10 g, 48 mmoles), y después *N*-clorosuccinimida (25 g, 187 mmoles). La mezcla se calienta a 80°C durante 5 días. El medio de reacción se vierte sobre una mezcla hielo/agua (33 g/300 mL) y se añade una disolución de NH_4OH 28% hasta pH 8. El precipitado formado se filtra, se disuelve en AcOEt, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, la concentración en vacío da lugar a la obtención del intermedio **754** en forma de un sólido beige (11 g) que puede utilizarse sin tratamiento suplementario en la etapa siguiente.

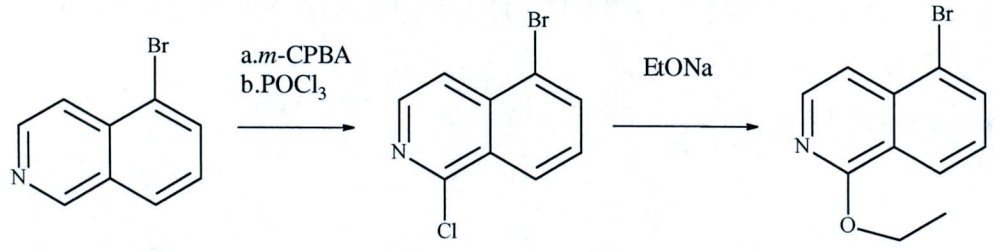
RMN ^{1}H (300MHz-DMSO-d_6): δ 9,60 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (d, 1H);

IR (cm^{-1}): 1.607, 1.568, 830, 631.



754

Protocolo II: Preparación de derivados 5-halo-1-alcoxiisoquinoleína



2 **123** **124**

Intermedio 123:

A una disolución de **2** (60 g, 288 mmoles) en cloruro de metileno (1,5 L) se añaden (75 g, 436 mmoles) de *m*-CPBA al 75 %. La mezcla se calienta a 40°C durante 20 horas. Después de control por HPLC y vuelta a temperatura ambiente, se añaden 75 g de tiosulfato de sodio en 10 minutos, y después 300 mL de agua. El conjunto se decanta, la fase orgánica se lava con una disolución de sosa 1N, la fase orgánica se seca por paso sobre $MgSO_4$. La evaporación bajo presión reducida da lugar a la obtención de un sólido blanco (42 g) que se utiliza sin tratamiento suplementario en la etapa siguiente. Una disolución del intermedio formado (37 g, 165 mmoles) en cloruro de metileno (900 mL) y de $POCl_3$ (37 mL) se agita 18 horas a 45°C. Después de control por HPLC y/o GC la mezcla de reacción se concentra en vacío. El residuo se trata con precaución con agua, la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con precaución con una disolución de $NaHCO_3$ saturada, y después con una disolución acuosa saturada de NaCl. La evaporación bajo presión reducida da lugar a la obtención del intermedio **123** (33 g) en la forma de un sólido beige que puede utilizarse sin tratamiento suplementario en la etapa siguiente.

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

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

Intermedio 124:

A una disolución de etilato de sodio, preparada por la adición de sodio (10,3 g) en etanol (323 mL), se añade el intermedio **123** por partes (15 g, 62 mmoles). La mezcla se calienta durante 2 horas. Después de control por HPLC y vuelta a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte sobre una mezcla de agua y de hielo (3 kg): el producto precipita. La

filtración del sólido da lugar a la obtención de un sólido que por recristalización en acetonitrilo da lugar a la obtención del intermedio **124** (8,06 g).

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

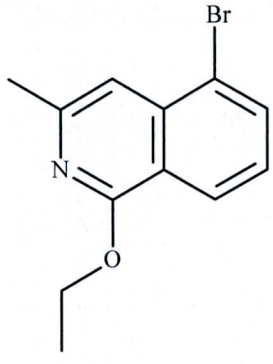
GC-EI (70 eV): $M^{+\cdot}$ = 251

Este procedimiento se ha utilizado para preparar los intermedios **293** y **302**.

Intermedio 293:

Obtenido a partir del intermedio **290** según el **protocolo II**

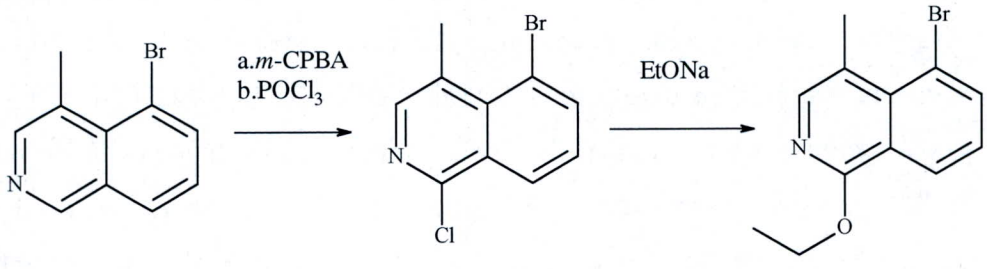
RMN ^{1}H (400MHz-DMSO-d_6): δ 8,20 (td, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,50 (t, 3H)



293

Intermedio 302:

Obtenido a partir de **299** según el **protocolo II**



299 **301** **302**

Intermedio 301:

RMN ^{1}H (400/500 MHz, dmso-d6): δ 8,29 (d, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,66 (m, 1 H), 2,94 (s, 3 H).

IR (cm^{-1}): 1.603.

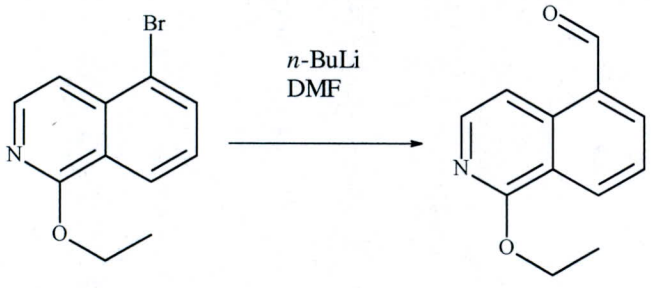
GC-EI (70 eV): M+. = 254,9

Intermedio 302:

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

Protocolo III: Preparación de intermedios isoquinoleína carbonilados según una reacción de intercambio de halógeno metal seguida de una formilación.

A título de ejemplo se describe a continuación la síntesis del intermedio **125**:



124 **125**

Intermedio 125:

Una disolución del intermedio **124** (21 g, 84 mmoles) en THF (106 mL) se añade en 35 minutos sobre una disolución de *n*-BuLi 2,5N en hexano (67 mL, 168 mmoles) previamente introducida en una mezcla THF/éter etílico (270 mL/270 mL) a -78°C. La mezcla de reacción se agita 1 hora a -78 C, y se canula una disolución de DMF (10 mL) en THF (30 mL) previamente enfriada a -70 C sobre el medio en 5min. La mezcla de reacción se agita durante 35 minutos. Adición de 73 mL de etanol, y después 73 mL de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl. Vuelta a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrae con éter etílico, se seca sobre $MgSO_4$ y la evaporación bajo presión reducida da

lugar a la obtención de un sólido amarillo que se purifica en gel de sílice (eluyente AcOEt/cloruro de metileno 10/90). El intermedio **125** (9 g) se obtiene en forma de un sólido amarillo.

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

IR (cm^{-1}): 1.691.

Este protocolo se ha utilizado para preparar los intermedios de la tabla siguiente:

Int.	Resultante de	Nomenclatura Descripción analítica
3	**2**	**isoquinoleína-5-carbaldehído** **RMN ^{1}H** (300MHz ; DMSO-d_6): δ 10,50 (s, 1H), 9,50 (d, 1H), 8,90 (d,1H), 8,70 (d,1H), 8,50 (t y d,1H), 7,95 (dd,1H) **IR (cm^{-1})**: 1.693-1.679
294	**293**	**1-etoxi-3-metil-isoquinoleína-5-carbaldehído** **RMN ^{1}H** (400MHz ; DMSO-d_6): δ 10,37 (s, 1H), 8,46 (d,1H), 8,34 (d,1H), 8,30 (s,1H), 7,73 (dd,1H), 4,53 (cuad, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,45 (t, 3H) **IR (cm^{-1})**: 1.684
303	**302**	**1-etoxi-4-metil-isoquinoleína-5-carbaldehído** **RMN ^{1}H** (400MHz ; DMSO-d_6): δ 10,90 (s, 1H), 8,50 (dd,1H), 8,20 (dd,1H), 8,00 (s,1H), 7,75 (t,1H), 4,50 (cuad, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,45 (t, 3H) **IR (cm^{-1})**: 1.677
321	**299**	**4-metil-isoquinoleína-5-carbaldehído** **RMN ^{1}H** (400MHz ; DMSO-d_6): δ 10,90 (s, 1H), 9,20 (s,1H), 8,50 (s,1H), 8,25-8,20 (2d, 2H), 7,70 (t,1H), 2,80 (s, 3H)
755	**754**	**8-cloroisoquinoleína-5-carbaldehído** **RMN ^{1}H** (400MHz ; DMSO-d_6): δ 10,50 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,10 (d 1H) **IR (cm^{-1})**: 1.679

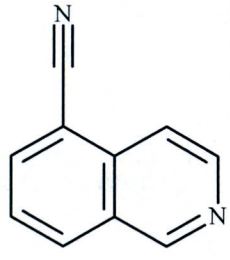
Protocolo IV: Preparación del intermedio 655

Intermedio 653:

A una disolución (desgaseada con nitrógeno) del intermedio **2** (45 g, 216 mmoles) en DMF (450 mL) se añaden $Zn(CN)_2$ (30 g) y $Pd(PPh_3)_4$ (9,8 g), la mezcla se calienta a 100°C durante 2 horas. Después de volver a temperatura ambiente, el medio se recoge con AcOEt (200 mL) y agua (2 L), la mezcla se lleva a pH>8 por la adición de una disolución acuosa de NaOH 20%. Después de añadir AcOEt (200 mL) la fase orgánica se recupera por decantación, se filtra sobre Celite®, se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl y se seca sobre $MgSO_4$ antes de concentrarse en vacío. El sólido se tritura y se seca en vacío, se recoge con una disolución acuosa de HCl 1N (1 L) y la fase acuosa ácida se lava con AcOEt, se trata con una disolución acuosa de NaOH 20%, el precipitado formado se recoge y se disuelve en cloruro de metileno. La disolución se seca sobre $MgSO_4$, y la evaporación en vacío da lugar al intermedio **653** en forma de un sólido beige (24 g).

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

IR (cm^{-1}): 2.226.



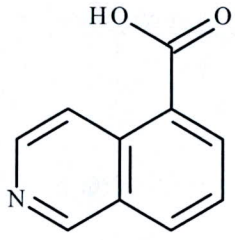
653

Intermedio 654:

A una disolución de HCl 37% (137 mL) se añade el intermedio **653** y la mezcla se calienta a reflujo durante 20h. Después de volver a temperatura ambiente, el precipitado se recoge sobre frita, se lava con acetona y se seca en estufa a 50°C en vacío (10^{-2} mbares). El hidrocloruro del intermedio **654** se obtiene en forma de un sólido blanco (33 g) utilizado en la etapa siguiente sin purificación suplementaria.

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

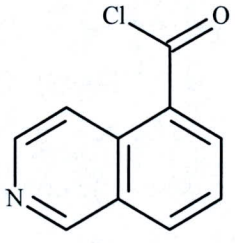
IR (cm^{-1}): 1.695, 1.214



654

Intermedio 655:

El intermedio **654** (20 g, 95mmoles) se añade con precaución a cloruro de tionilo (200 mL). La mezcla se calienta durante 15 horas a 80°C. Después de volver a temperatura ambiente, la mezcla se filtra, la concentración en vacío (con precaución) del filtrado da lugar al hidrocloruro de **655** en la forma de un sólido marrón que se utiliza rápidamente en la etapa de sustitución electrófila aromática (**Protocolo XXIII**). El producto puede analizarse en su forma éster metílico (por derivación con metanol)

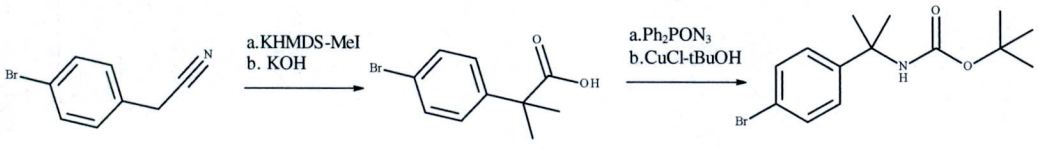


655

Preparación de los precursores fenilos – protocolos generales

Protocolo V: Preparación de intermedios aminados a partir de intermedios fenilacetonitrilos

A título de ejemplo, se describe a continuación la síntesis del intermedio **601**:



599 **601**

Intermedio 599:

Etapa 1

A una disolución de KHMDS (50 g) en THF (300 mL) enfriada a 0°C se añade lentamente una disolución de (4-bromofenil)acetonitrilo comercial (16 g, 81mmoles) en THF (90 mL) manteniendo una temperatura inferior a 3°C. La mezcla se agita 40 minutos a 0°C y se añade yoduro de metilo (11,7 mL) en 50 minutos con una temperatura inferior a 8°C. El medio se agita a temperatura ambiente durante 20 horas, y se vierte con precaución sobre agua helada (1,5 L). La fase acuosa se extrae con Et_2O, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente CH_2Cl_2/Ciclohexano (60/40)). El intermedio esperado (13 g) se obtiene en forma de un sólido blanco.

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

IR (cm^{-1}): 2.237

Etapa 2

Una disolución del intermedio obtenido anteriormente (5 g, 22mmoles) y de KOH (2,4 g) en una mezcla de etanol (25 mL) y de agua (7,5 mL) se calienta a reflujo durante 20 horas. El medio de reacción se concentra en vacío y el residuo se recoge con éter etílico (100 mL) y agua (60 mL). La fase acuosa (exenta de disolvente orgánico) se enfría a 10°C, y se acidifica con una disolución de HCl al 37%. El precipitado formado se recoge sobre frita y se seca en vacío. El intermedio **599** (5,3 g) se obtiene en la forma de un sólido blanco.

RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ 9,00-8,00 (1H), 7,75 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 1,60 (s, 6H)
IR (cm^{-1}): 3.347-2.235, 1.697

Intermedio 601:

Etapa 1

A una disolución del intermedio **599** (2,6 g, 10,7mmoles) en tolueno (60 mL) se añaden NEt_3 (1,6 mL) y PhO_2PON_3 (2,3 mL). El medio resultante se calienta a reflujo 20 horas. Después de volver a temperatura ambiente, se añade una disolución acuosa de $NaHCO_3$ saturada. La fase orgánica se extrae con Et_2O, se lava con una disolución acuosa de NaCl saturada, se seca y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente CH_2Cl_2/Ciclohexano (50/50)). El intermedio esperado (1,8 g) se obtiene en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,50 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 1,70 (s, 6H)
IR (cm^{-1}): 2.248

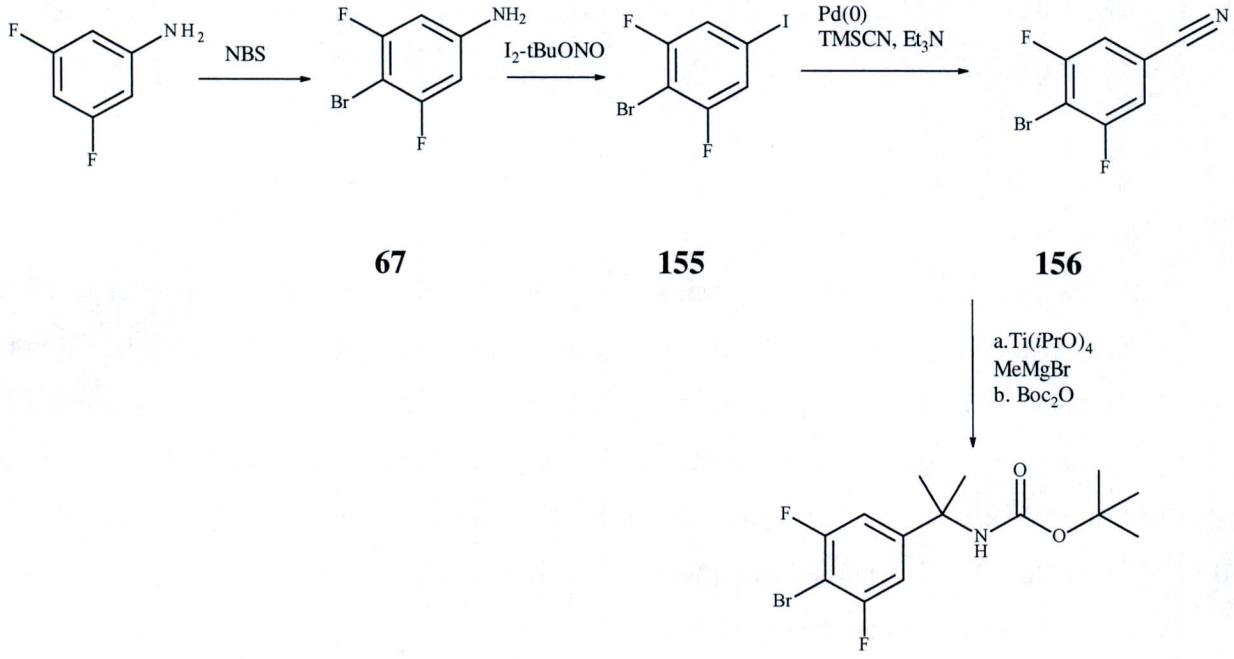
Etapa 2

A una mezcla de *terc*-butanol (3,5 mL) y de CuCl (0,74 g) en DMF (30 mL) se añade una disolución del intermedio obtenido anteriormente (1,8 g, 7,5mmoles) en DMF (10 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. El medio de reacción se extrae con Et_2O. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente CH_2Cl_2/AcOEt (100/0 a 95/5)). El intermedio **601** (1,2 g) se obtiene en la forma de un sólido blanco.

RMN ^{1}H (300MHz ; $CDCl_3$)**:** δ 7,45 (d, 2H); 7,30 (d, 2H) ; 4,90 (m, 1H) ; 1,60 (s, 6H) ; 1,35 (s ancho, 9H)
IR (cm^{-1}): 3.265; 1.698

Protocolo VI: Preparación de intermedios aminados protegidos a partir de intermedios benzonitrilos

A título de ejemplo se describe a continuación la síntesis del intermedio **158** ([2-(4-bromo-3,5-difluorofenil)propan-2-il]carbamato de *terc*-butilo):



67 **155** **156**

158

Intermedio 67:

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

A una disolución de 3,5-difluoronanilina comercial (100 g, 770 mmoles) en DMF (310 mL), se añade una disolución de *N*-bromosuccinimida (140 g, 786 mmoles) en DMF (310 mL) en 40 minutos. La disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora 30. El conjunto se transfiere sobre 8 L de agua, lo que provoca la precipitación del intermedio deseado. El sólido se filtra sobre frita, y se lava abundantemente con agua. El sólido obtenido se seca al aire 48 horas: Se obtienen 148 g del intermedio esperado en forma de un sólido blanco, y se utilizan sin tratamiento suplementario en la etapa siguiente.

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

IR (cm^{-1}): 3.479-3.392;

Intermedio 155:

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

Se ponen en disolución diyodo (365,48 g ; 1,44 moles) así como nitrito de *terc*-butilo (85 mL) en acetonitrilo (320 mL). Se añade lentamente una disolución del intermedio obtenido anteriormente (100 g ; 0,48 moles) en acetonitrilo (210 mL) al medio de reacción (Tmax : 35°C). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se añade

una disolución acuosa de $Na_2S_2O_3$ hasta la decoloración del medio de reacción. La fase acuosa se extrae con Et_2O, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en sílice (depósito sólido (100 % ciclohexano)). El intermedio **155** (143 g) se obtiene en forma de un sólido amarillo.

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

IR (cm^{-1}): 3.080

Intermedio 156:

4-bromo-3,5-difluorobenzonitrilo

A una disolución del intermedio **155** (10 g, 31 mmoles) en trietilamina (63 mL), se añaden TMSCN (6,2 mL), y después $Pd(PPh_3)_4$ (1,8 g). La mezcla de reacción se lleva a 80°C, se añaden de nuevo 1,8 g de $Pd(PPh_3)_4$. La disolución se colorea y se forma un precipitado. Después de control por GC, el medio de reacción se vuelve a llevar a temperatura ambiente y se añaden 50 mL de tolueno. La mezcla se filtra, el filtrado se lava 2 veces con 50 mL de tolueno. El filtrado se trata con 300 mL de HCl 1N, y después una disolución acuosa saturada de NaCl. La evaporación bajo presión reducida da lugar a la obtención de 19 g de un sólido. El residuo se purifica por cromatografía en sílice (depósito sólido (100 % ciclohexano)). El intermedio **156** (5,6 g) se obtiene en forma de un sólido amarillo.

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

IR (cm^{-1}): 2.236, 1.032; **GC-EI** (70 eV): 216,9

Intermedio 158:

Etapa 1

A una disolución del intermedio **156** (13,6 g, 62 mmoles) en éter etílico (330 mL) se añade CH_3MgBr (3M en Et_2O) (65 mL, 195 mmoles). La mezcla se agita 35 minutos a temperatura ambiente y se añade $Ti(OiPr)_4$ (19 mL, 64 mmoles). La mezcla de reacción se agita la noche a temperatura ambiente y se trata con precaución con una disolución acuosa de NaOH 20% (50 mL). La mezcla se decantó en presencia de AcOEt y de una disolución acuosa saturada de NaCl, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente CH_2Cl_2/EtOH (100/0 a 95/05)). El intermedio **157** esperado (6,2 g) se obtiene en forma de un aceite.

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

IR (cm^{-1}): 3.375-3.288, 1.021.

Etapa 2

A una disolución del intermedio obtenido anteriormente (4,2 g, 16,8 mmoles) en cloruro de metileno (80 mL) se añade con precaución di-*terc*-butil-dicarbonato (3,56 g, 16,3 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 días antes de tratarlo con una disolución de HCl 1N. La fase orgánica se seca, y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla eluyente CH_2Cl_2/Ciclohexano (50/50 a 100/0). El intermedio **158** (4,3 g) se obtiene en forma de un sólido amorfo.

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

IR (cm^{-1}): 3.318; 1.683

Protocolo VII: Preparación de las cetonas por reacción de Sandmeyer

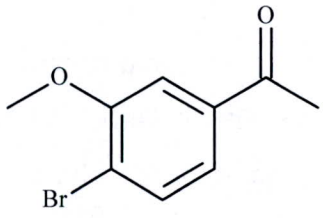
A título de ejemplo se describe a continuación la síntesis del intermedio **681**:

Intermedio 681:

A una mezcla de 4-bromo-3-metoxianilina comercial (10,2 g, 50,6 mmoles) en HCl_{cc}/H_2O (11/25 mL) previamente enfriada a -5°C se añade por partes $NaNO_2$ (3,48 g). El medio de reacción se agita 1h a 0°C, antes de transferirlo sobre una mezcla de acetaldoxima (6,02 g), de $CuSO_4$ (2,52 g), de $AcONa.3H_2O$ (36,64 g) en agua (20,5 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agita entre 0°C y 10°C durante 2h, se añade HCl al 37% (23 mL) y el medio se lleva a reflujo 2 horas. Después de volver a temperatura ambiente, la mezcla se extrae con heptano, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$. La evaporación de la fase orgánica en vacío da lugar a la obtención de un residuo que se cromatografía en gel de sílice (eluyente CH_2Cl_2/Ciclohexano (50/50 a 90/10)). El intermedio **681** (5,9 g) se obtiene en forma de un sólido amorfo.

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

IR (cm^{-1}): 1.681



681

Protocolo VIII: Obtención de las cetonas por reacción de un magnesiano sobre benzonitrilos

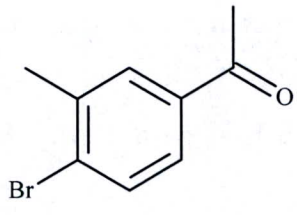
A título de ejemplo se describe a continuación la síntesis del intermedio **9**:

Intermedio 9:

A temperatura ambiente, se añade yoduro de metil magnesio (3 M en éter dietílico) (17 mL, 51 mmoles) gota a gota a una disolución de 4-bromo-3-metil benzonitrilo comercial (10 g, 51 mmoles) en éter dietílico (100 mL)). El medio de reacción se calienta a reflujo durante 16 horas. Después de volver a temperatura ambiente, se añaden 60 mL de ácido clorhídrico 6N, el medio se calienta a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar, las fases acuosa y orgánica se separan y la fase acuosa se extrae con 40 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 x 40 mL), se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran bajo presión reducida. Se obtienen 4,5 g del intermedio **9** en forma de un aceite marrón.

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

IR (cm^{-1}): 1.681



9

Protocolo IX: Obtención de las cetonas por reacción de Weinreb

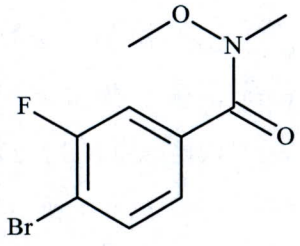
A título de ejemplo se describe a continuación la síntesis del intermedio **37**:

Intermedio 36:

A una suspensión de ácido 4-bromo-3-fluoro-benzoico comercial (5 g, 22,8 mmoles) en cloruro de metileno (70 mL) se añaden DMF (0,1 mL), y después cloruro de oxalilo (2,1 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentra en vacío. Al residuo recogido con cloruro de metileno (220 mL) se añade hidrocloruro de N-metil-metoxilamina, la mezcla se enfría a 5°C y se añade piridina (4 mL). El medio se agitó 2 horas, se lava con una disolución acuosa de HCl 2N, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra en vacío. El intermedio **36** se obtiene en forma de un sólido (5,4 g).

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

IR (cm^{-1}): 1.657



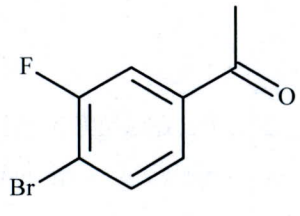
36

Intermedio 37:

A -70°C, el intermedio **36** (5,4 g, 20,6 mmoles) en disolución en THF (75 mL) se trata con una disolución de bromuro de metil magnesio (3 M en éter dietílico) (8,1 mL, 24 mmoles). El medio se agita con vuelta a temperatura ambiente durante 3 horas antes de verterlo sobre una disolución acuosa de HCl 1N a 0°C. El producto se extrae con AcOEt, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra en vacío. El intermedio **37** se obtiene en forma de un sólido (3,6 g).

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

IR (cm^{-1}): 1.679



37

Protocolo X: Obtención de las cetonas por reacción de Stille

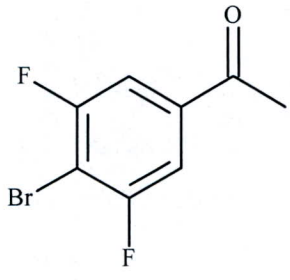
A título de ejemplo se describe a continuación la síntesis del compuesto **61**:

Intermedio 61:

A una disolución desgaseada con nitrógeno de 44 g (137 mmoles, 1 eq.) del intermedio **155** en 1,7 L de DMF, se añaden tri-butil-(1-etoxivinil)estaño (65 mL, 179 mmoles), y después $PdCl_2(PPh_3)_2$ (13 g, 0,18 mmoles). La mezcla se calienta a 80°C hasta la desaparición del intermedio de partida (seguido por GC). Después de volver a temperatura ambiente la mezcla de reacción se decanta con 3 L de agua y 1 L de Et_2O. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, y se concentra. El residuo así obtenido se recoge en 300 mL de THF, se agita 1 hora en presencia de una disolución acuosa de HCl 1N (100 mL). El medio se decanta en presencia de 1 L de Et_2O, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$. La evaporación bajo presión reducida da lugar a la obtención de 56 g de un aceite. Este aceite se cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/cloruro de metileno 80/20 a 50/50). El intermedio **61** (27 g) se obtiene en forma de un sólido beige que se utiliza sin tratamiento suplementario en la etapa siguiente

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

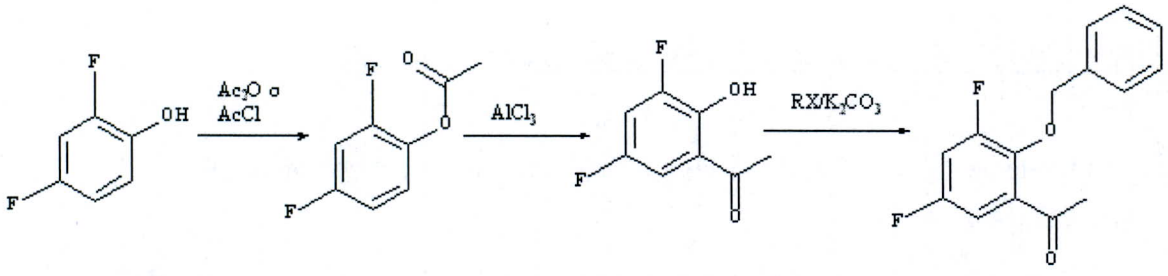
IR (cm^{-1}): 1.694



61

Protocolo XI: Obtención de las cetonas por reorganización de Fries

A título de ejemplo se describe a continuación la síntesis del intermedio **547**:



362 **363** **547**

Intermedio 362:

A una mezcla de 2,4-difluorofenol comercial (15 g, 115 mmoles) y de piridina (10,2 mL) en cloruro de metileno (156 mL) se añade cloruro de acetilo (8,6 mL) manteniendo una temperatura inferior a 30°C. La mezcla resultante (formación de un precipitado) se agita 1 hora a temperatura ambiente antes de hidrolizarla. El medio se decanta, la fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución acuosa de HCl 1N, una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se seca sobre $MgSO_4$. La evaporación bajo presión reducida da lugar a la obtención del intermedio **362** en forma de un aceite (19,4 g) que se utiliza en la etapa siguiente.

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

IR (cm^{-1}): 1.770

Intermedio 363:

Una mezcla del intermedio **362** (2 g, 11,6 mmoles) y de $AlCl_3$ (2,8 g) se calienta bajo argón a 150°C durante 30 minutos. Después de volver a temperatura ambiente, se añaden con precaución hielo y después una disolución acuosa de HCl 1N. El medio se decanta en presencia de tolueno, la fase orgánica se lava con agua y después con una disolución acuosa saturada de NaCl. Después de secar, la evaporación bajo presión reducida da lugar a la obtención del intermedio **363** en forma de un sólido (1,5 g).

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

IR (cm^{-1}): 1.651

Intermedio 547:

A una disolución del intermedio **363** (15 g, 87 mmoles) en acetona (150 mL) se añade K_2CO_3 (24 g) y después bromuro de bencilo (10,8 mL, 91 mmoles). La mezcla se agita a

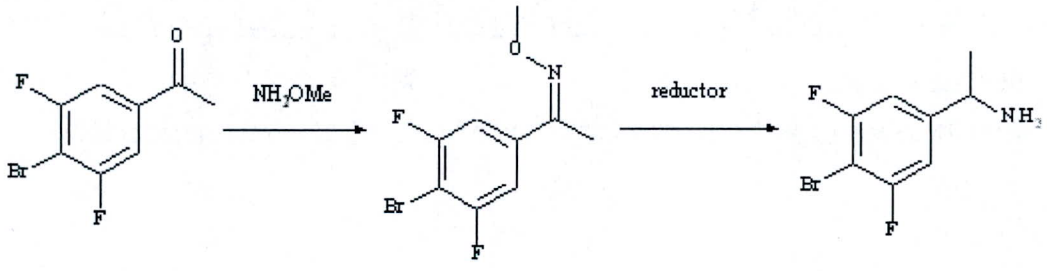
temperatura ambiente durante 24 horas. Las sales se filtran y el filtrado se evapora. El residuo se recoge con Et_2O y se lava con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl. Después de secar sobre $MgSO_4$, la evaporación bajo presión reducida da lugar a la obtención del intermedio **547** en forma de un aceite (22,5 g).

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

IR (cm^{-1}): 1.687

Protocolo XII: Transformación de las cetonas en aminas racémicas

A título de ejemplo se describe a continuación la síntesis del intermedio **48**:



61 **62** **48**

Intermedio 62:

A una mezcla de 26 g (110 mmoles) del intermedio **61** en 53 mL de etanol, se añaden 107 mL de agua, 11,8 g (141 mmoles) de hidrocloruro de metoxilamina y 11,8 g (142 mmoles) de acetato de sodio. La mezcla se calienta 3 horas a 70°C. El medio se vuelve a llevar a temperatura ambiente y se extrae con AcOEt (0,5 L) en presencia de una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$. La evaporación bajo presión reducida da lugar a la obtención de 27,7 g de mezcla de oximas **62** en forma de un sólido marrón claro, que se utiliza sin tratamiento suplementario en la etapa siguiente.

IR (cm^{-1}): 1.025

Intermedio 48:

A temperatura ambiente, se añaden 210 mL (210 mmoles, 2 eq.) de una disolución de BH_3.THF 1M en THF en 10 minutos a una disolución de 27 g (105 mmoles, 1 eq.) de la mezcla de oximas **62** en 114 mL de THF. La disolución obtenida se calienta a 70°C durante 2 h 30. Después de control por HPLC el medio se vuelve a llevar a temperatura

ambiente. Se añade una disolución 2N de HCl en éter (2 eq.) al medio con precaución. La mezcla se calienta 1 h a 40°C. La filtración del sólido da lugar a la obtención de 11,8 g del hidrocloruro del intermedio **48**.

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

IR (cm^{-1}): 3.200-2.500

Este procedimiento se utiliza para preparar las aminas racémicas en la forma de hidrocloruros o de bases libres.

Protocolo XIIb: procedimiento alternativo de transformación de las cetonas en aminas racémicas

A título de ejemplo, se describe a continuación la síntesis del intermedio **341**:

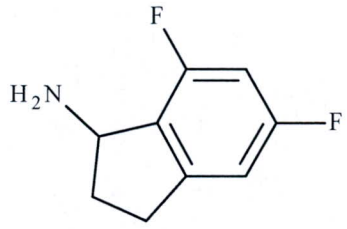
Intermedio 341:

A una disolución de la 5,7-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona comercial (6 g, 35 mmoles) en piridina (60 mL) a temperatura ambiente, se añade hidrocloruro de metoxilamina (3,0 g, 37 mmoles). La mezcla de reacción se agita 20 horas a temperatura ambiente. La piridina se evapora en vacío, el residuo se agita en agua (30 mL) durante 1 hora, y se recoge en frita. El sólido se lava con agua y se seca en vacío a 50°C. El intermedio oxima se obtiene en forma de un sólido blanco (6,5 g) que se reduce en intermedio **341** según el procedimiento descrito para el intermedio **48**.

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

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

IR (cm^{-1}): 3.380-2.500



341

Protocolo XIII: Transformaciones de las cetonas en intermedios *terc*-butanosulfinil aminas quirales

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

A título de ejemplo se describe a continuación la síntesis del intermedio **286**:

Intermedio 286:

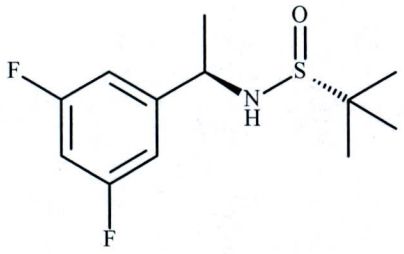
A una disolución de 1-(3,5-difluorofenil)etanona comercial (20 g, 120 mmoles) en THF (332 mL) se añaden sucesivamente $Ti(OEt)_4$ (34 mL, 163 mmoles) y (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (14,5 g, 119 mmoles). El medio se calienta 24 horas a 70°C. El medio enfriado a –40°C se transfiere por canulación sobre una suspensión de $NaBH_4$ (18,1 g; 374 mmoles) en THF (220 mL). El medio de reacción a temperatura ambiente, se trata con precaución con metanol (56 mL), se diluye con AcOEt (300 mL) y una disolución acuosa de NaCl (700 mL). La mezcla resultante se filtra sobre Célite®, que se lava con THF y AcOEt. El filtrado se decanta, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$. La evaporación bajo presión reducida da lugar a la obtención de un sólido blanco, que se purifica en gel de sílice utilizando un gradiente de elución AcOEt/cloruro de metileno 0/100 a 40/60. El diastereoisómero **286** (18 g) se aísla en la forma de un sólido blanco.

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

IR (cm^{-1}): 3.146, 1.043

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

Pureza diastereoisomérica: de>99%



286

Protocolo XIIIb: Método alternativo para la preparación de los intermedios *terc*-butanosulfinil aminas quirales

La preparación de los intermedios *terc*-butanosulfinil aminas quirales puede descomponerse según la secuencia descrita para el intermedio **331**.

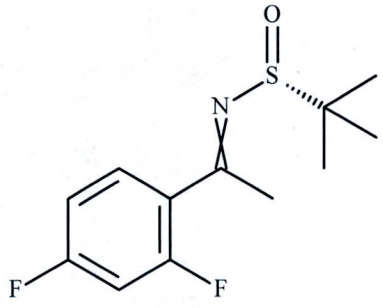
Intermedio 330:

A una disolución de 1-(2,4-difluorofenil)etanona comercial (4 g, 25,6 mmoles) en 80 mL de THF se añaden sucesivamente $Ti(OEt)_4$ (13,1 g, 46 mmoles) y (*R*)-(+)-2-metil-2-propano sulfinamida (3,1 g, 25 mmoles). El medio se calienta 24 horas a 70°C. El medio de reacción enfriado hasta 15°C se vierte sobre una disolución acuosa saturada de NaCl y se añade acetato de etilo. Después de agitar (30 minutos) la mezcla se filtra sobre Célite®, se lava 2 veces con 80 mL de acetato de etilo. El filtrado se decanta, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía flash en sílice (eluyente: CH_2Cl_2/AcOEt : 95/5). El intermedio **330** (5,2 g) se obtiene en la forma de un líquido amarillo.

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

IR (cm^{-1}): 1.603, 1.080

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



330

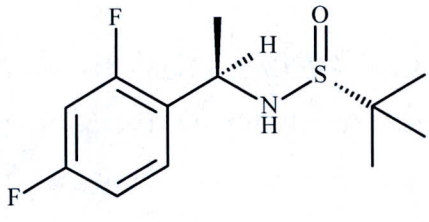
Intermedio 331:

A una disolución del intermedio **330** (2,5 g, 9,64 mmoles) en 50 mL de THF y enfriada a -60°C se añade $NaBH_4$ (366 mg, 9,64 mmoles). Después de volver a temperatura ambiente, el medio de reacción se trata con precaución con metanol y se concentra en vacío. El residuo se recoge con agua y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, y se seca sobre $MgSO_4$. El residuo se purifica por cromatografía flash en sílice (eluyente: CH_2Cl_2/AcOEt : 80/20). El intermedio **331** se obtiene (1,85 g) en la forma de un sólido blanco cristalino.

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

IR (cm^{-1}): 3.243, 1.603, 853, 814

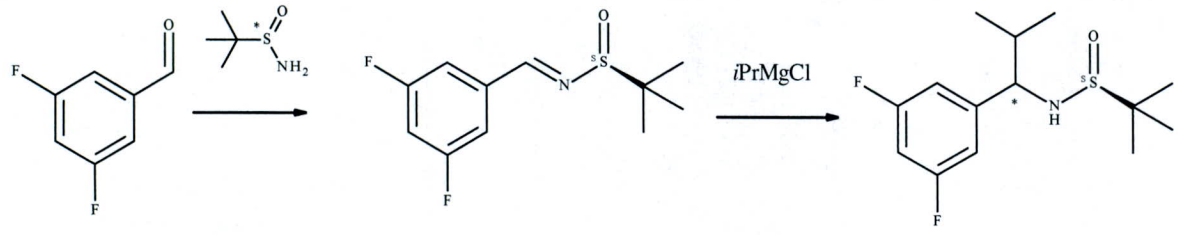
Pureza diastereoisomérica: de>99%



331

<u>Protocolo XIV: Transformación de los aldehídos comerciales en intermedios *terc*-butanosulfinilaminas quirales.</u>

A título de ejemplo se describe a continuación la síntesis del intermedio **497** *N*-[1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropil]-2-metilpropano-2-sulfinamida):



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

Intermedio 496:

A una disolución de (*S*)-(-)-2-metilpropano-2-sulfinamida (44,7 g, 368 mmoles) en metanol (500 mL), se añade a temperatura ambiente tBuOK (3,93 g). Después de 15 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añade 3,5-difluoro-benzaldehído comercial (50 g, 0,35 moles). La mezcla de reacción se aita a temperatura ambiente durante 1 hora y se hidroliza con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl. La evaporación del metanol en vacío permite la cristalización de un sólido que se recoge en 300 mL de agua, se filtra y se lava con agua. El sólido se solubiliza en éter, se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra en vacío. El intermedio **496** (74,5 g) se obtiene en la forma de un aceite que cristaliza.

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

IR (cm^{-1}): 1.620, 1.142,1.078

Intermedio 497:

A una disolución del intermedio **496** (3 g, 12 mmoles) en THF (60 mL), enfriada a -65°C se añade una disolución de isopropilMgBr (3M/éter) (9 mL, 27mmoles) en 20 minutos. Después de controlar, la mezcla de reacción se hidroliza a -40°C con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl. El medio se decanta en presencia de éter etílico, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. Una cromatografía en sílice (eluyente CH_2Cl_2/AcOEt 99/1 a 85/15) da lugar a la obtención del intermedio **497** (2,7 g) en forma de un aceite.

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

IR (cm^{-1}): 3.189, 1.116, 1.040

Protocolo XV: Preparación de los derivados carbamato de *terc*-butilo

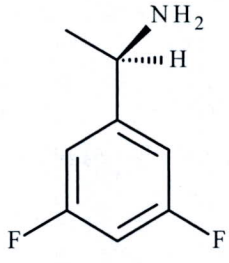
El auxiliar quiral se ha escindido en medio ácido según el protocolo siguiente:

Intermedio 287:

Una disolución del intermedio **286** (18 g, 69mmoles) en éter etílico (580 mL) se trata con ácido clorhídrico en Et_2O (disolución 2M, 59 mL). La mezcla de reacción se agita 20 horas a temperatura ambiente. El precipitado se filtra sobre frita y se seca en vacío. El hidrocloruro de **287** (11,5 g, ee > 99%) se obtiene en forma de un sólido blanco.

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

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



287

Las aminas obtenidas se protegen en forma de *terc*-butil carbamatos según el procedimiento descrito para el intermedio **158** (**protocolo VI**)

Cuando se obtienen los hidrocloruros, se tratan con sosa 1N y las aminas obtenidas se protegen como se ha indicado anteriormente.

Protocolo XVI: Preparación de los derivados trifluoroacetamidas

A título de ejemplo, se describe a continuación el procedimiento para preparar el intermedio **17**:

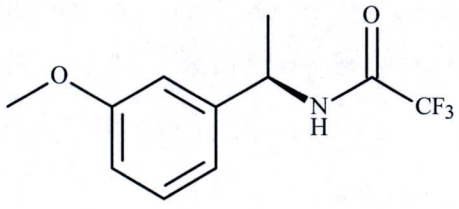
Intermedio 17:

A una disolución de la (*R*)-(+)-1-(3-metoxifenil)etilamina comercial (50 g, 330 mmoles) en cloruro de metileno (400 mL) a temperatura ambiente, se añade lentamente una disolución

de anhídrido trifluoroacético (46 mL, 330 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas 30. El medio de reacción se lava con una disolución acuosa de HCl 1N (400 mL). El conjunto se decanta, la fase orgánica se seca por paso sobre $MgSO_4$. La evaporación bajo presión reducida da lugar a la obtención del intermedio **17** (84 g) en la forma de un sólido que se utiliza sin tratamiento suplementario en la etapa siguiente.

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

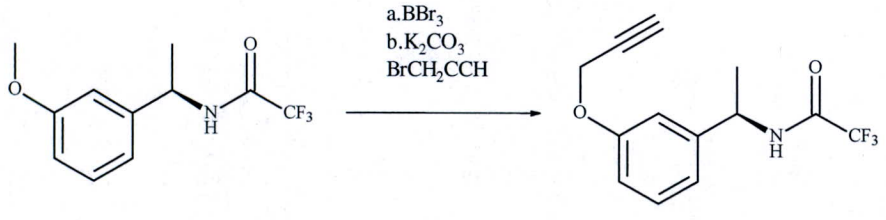
IR (cm^{-1}): 3.293, 1.696, 1.612, 1.588



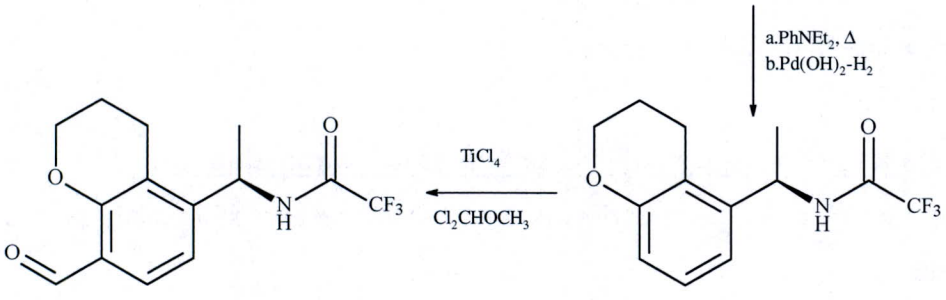
17

Protocolo XVII

A título de ejemplo se describe a continuación la preparación de **94**:



17 **90**



94 **93**

Intermedio 90:

A una disolución del intermedio **17** (65 g, 262 mmoles) en cloruro de metileno (800 mL) a –70°C, se añade lentamente una disolución de BBr_3 (1M en CH_2Cl_2) (480 mL, 480 mmoles,). La mezcla se lleva a temperatura ambiente durante una duración de 2 horas. Después de control por HPLC, el medio de reacción se enfría a –70°C y se trata con precaución con metanol (200 mL). La disolución se concentra en vacío, el residuo se recoge con precaución con agua (300 mL), la mezcla se trata con NaOAc hasta pH 4-5. El conjunto se decanta en presencia de cloruro de metileno (500 mL), la fase orgánica se seca por paso sobre $MgSO_4$. La evaporación bajo presión reducida da lugar a la obtención del intermedio **90** (64 g) en la forma de un sólido beige que se utiliza sin tratamiento suplementario en la etapa siguiente.

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

IR (cm^{-1}): 3.298, 1.702, 1.153

Intermedio 93:

Etapa 1

A una disolución del intermedio **90** (21 g, 90 mmoles) en DMF (450 mL) se añaden K_2CO_3 (15 g, 108 mmoles) y después bromuro de propargilo (11 mL, 98 mmoles). La mezcla se agita a 60°C durante 4 horas. Después de control por HPLC, el medio de reacción enfriado a temperatura ambiente se vierte sobre una mezcla de agua/hielo (1L/1 kg). El sólido se filtra sobre frita, se lava con agua. Un secado en vacío da lugar a la obtención del intermedio esperado (24 g) en la forma de un sólido beige que se utiliza sin tratamiento suplementario en la etapa siguiente.

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

IR (cm^{-1}): 3.301, 1.693, 1.158

Etapa 2

Una suspensión del intermedio obtenido anteriormente (5 g, 11 mmoles, 1eq) en dietilanilina (7 mL) se calienta en horno microondas (CEM, DISCOVER, modo estándar) 40 minutos a 210°C. El medio de reacción se vierte sobre una mezcla agua/hielo/AcOEt

(0,2 L/0,2 kg/0,2 L) con agitación, se trata con HCl 12N hasta pH 1 estable, la fase orgánica se lava con una disolución de NaCl saturada (1L), y se seca por paso sobre $MgSO_4$. La evaporación bajo presión reducida da lugar a la obtención de un aceite que se cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla eluyente CH_2Cl_2/Ciclohexano (30/70 a 50/50). La mezcla de dos compuestos **a y b** (2,3 g) se obtiene en forma de un aceite amarillo (proporción **a/b** : 56/43).

Intermedio a:

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

IR (cm^{-1}): 3.284, 1.692

Etapa 3

A una disolución de **a/b** (7,1 g, 26,1 mmoles, 1eq) en metanol (700 mL) se añade $Pd(OH)_2$ (2,9 g, 40% en peso). La mezcla resultante se agita a presión atmosférica y a temperatura ambiente hasta la desaparición de la materia prima (seguimiento por GC). El medio de reacción se filtra. La evaporación bajo presión reducida del filtrado da lugar a la obtención de una mezcla de los intermedios **93a/93b** (5,8 g) que se utiliza sin tratamiento suplementario en la etapa siguiente.

Intermedio 93a:

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

IR (cm^{-1}): 3.276, 1.691, 1.181

Intermedio 94:

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

A una disolución de **93a/93b** (2,58 g, 9,4 mmolesq) en cloruro de metileno (40 mL) a 0°C se añaden $TiCl_4$ (1,8 mL, 16 mmoles) y después Cl_2CHOMe (0,78 mL, 8,6 mmoles,). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente 20 horas, y se vierte sobre una mezcla agua/hielo (250 mL/250 g). El conjunto se decanta en presencia de cloruro de metileno (500 mL), la fase orgánica se seca por paso sobre $MgSO_4$. La evaporación bajo presión

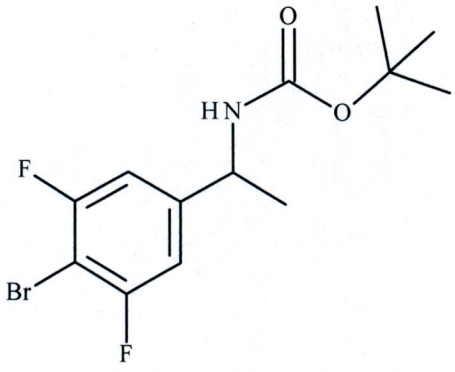
reducida da lugar a la obtención de un aceite que se cromatografía en gel de sílice (eluyente CH_2Cl_2/AcOEt (97/3)). El intermedio **94** (0,9 g) se obtiene en forma de un aceite.

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

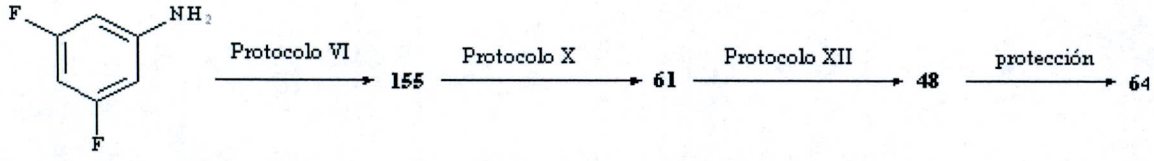
IR (cm^{-1}): 3.303, 1.716, 1.660

Preparación de los precursores fenilos - Ejemplos

Intermedio 64:



64



Obtenido por protección de la amina **48** según el protocolo descrito para el intermedio **158**

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

IR (cm^{-1}): 3.420, 1.680

Intermedios 145 y 146:

El intermedio **64** (11 g) se ha cromatografiado por cromatografía de alta presión en soporte quiral (Columna ChiralPak IC, eluyente heptano/THF100/5, detección UV a 270 nm) para proporcionar los intermedios **145** (4 g) y **146** (4 g).

Intermedio 145:

[(1*R*)-1-(4-bromo-3,5-difluorofenil)etil]carbamato de *terc*-butilo

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

IR (cm^{-1}): 3.368, 1.678

Atribución de quiralidad realizada por IR-VCD a partir de los espectros infra-rojos de la (1*R*)-1-(4-bromofenil)etanamina.

Intermedio 146:

[(1*S*)-1-(4-bromo-3,5-difluorofenil)etil]carbamato de *terc*-butilo

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

IR (cm^{-1}): 3.366, 1.678

Atribución de quiralidad realizada por IR-VCD a partir de los espectros infra-rojos de la (1*S*)-1-(4-bromofenil)etanamina.

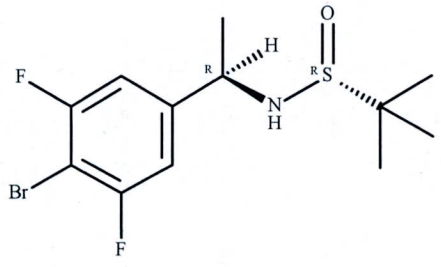
Los intermedios **145** y **146** pueden obtenerse igualmente respectivamente a partir de los intermedios **166** y **161** utilizando las condiciones del **protocolo XV**.

Intermedio 166:

Obtenido por reacción del intermedio **61** y de (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida según el **protocolo XIIIb**

LC/MS : [M+H]+ medido 339

pureza química 85%.



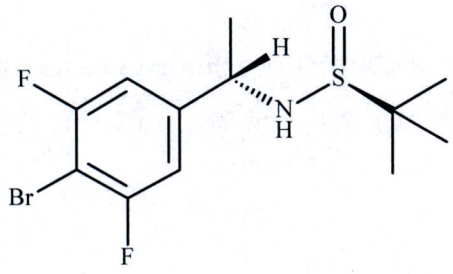
166

Intermedio 161:

Obtenido por reacción del intermedio **61** y de (*S*)-(-)-2-metil-2-propanosulfinamida según el **protocolo XIIIb**

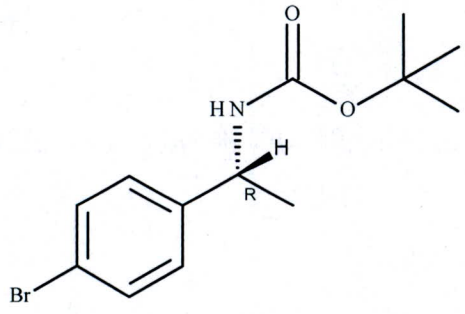
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,34 (d, 2H), 5,81 (d, 1H), 4,41 (quint, 1H), 1,38 (d, 3H), 1,12 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.174



161

Intermedio 5:



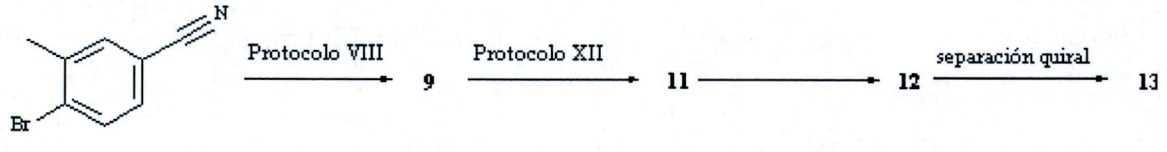
5

Obtenido por protección de la (1*R*)-1-(4-bromofenil)etanamina comercial según el protocolo descrito para el intermedio **158**

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

IR (cm^{-1}): 3.373, 1.681.

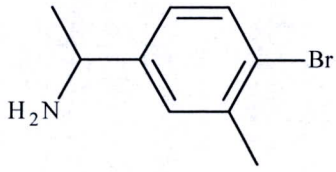
Intermedios 13 y 313:



Intermedio 11:

Obtenido a partir del intermedio **9** según el **protocolo XII**

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



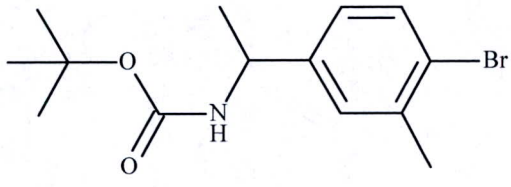
11

Intermedio 12:

A una disolución del intermedio **11** (28 g, 131 mmoles) en cloruro de metileno (1,4 L) a temperatura ambiente, se añade una disolución de di-*terc*-butil-dicarbonato (28 g, 131 mmoles) en cloruro de metileno (0,36L). El medio de reacción se agita 3 horas 30, y se añade una disolución acuosa de HCl 1N. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, y se concentra en vacío. El residuo sólido se agita en pentano durante 1 hora, el sólido se recoge sobre frita. El intermedio **12** se obtiene en forma de un sólido blanco.

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

IR (cm^{-1}): 3.374, 1.684



12

El intermedio **12** (122 g) se ha cromatografiado por cromatografía de alta presión en soporte quiral (Columna ChiralPak WHELK (R,R), eluyente iPrOH, detección: 220nm) para dar lugar a los enantiómeros **313** (48 g) y **13** (57 g).

Intermedio 313:

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

Pureza óptica: >99%, intermedio **13**< a 1%.

Intermedio 13:

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

IR (cm^{-1}): 3.374, 1.684

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

Pureza óptica: >99%, intermedio **313**< a 1%

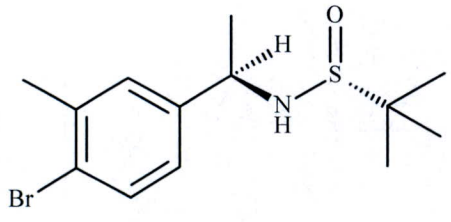
El intermedio **13** puede obtenerse igualmente a partir del intermedio **459** utilizando las condiciones del **protocolo XV**.

Intermedio 459:

Obtenido por reacción del intermedio **9** y de (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida según el **protocolo XIIIb**

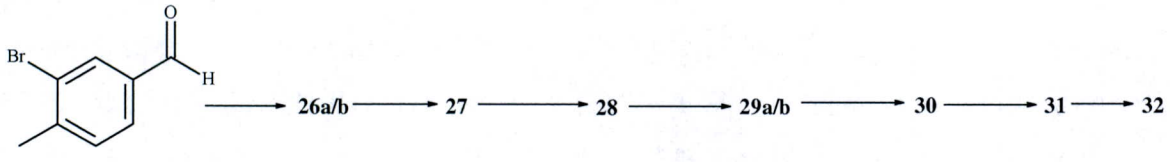
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,60 (d, 1H), 4,30 (quint, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.207, 1.052



459

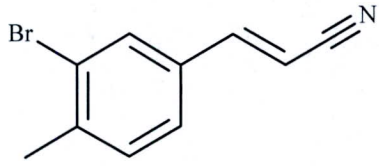
Intermedio 32:



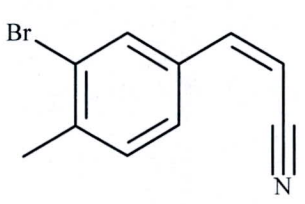
Intermedios 26a/b:

A una disolución de etilato de sodio preparada por adición de sodio (9,1 g, 396 mmoles) en etanol (400 mL) previamente enfriada a 0°C, se añade $(EtO)_2POCH_2CN$ (63 mL, 396 mmoles). La mezcla resultante se agita a 0°C durante 30 minutos y se añade 3-bromo-4-metilbenzaldehído comercial (77 g, 391 mmoles) lentamente (aproximadamente 20 minutos). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición del

producto de partida, y se vierte sobre agua (4 L). El precipitado se filtra sobre frita, se lava con agua y se seca en vacío. Se obtiene la mezcla de intermedios **26a/b** (mezcla de las formas Z y E) (81 g) y se utiliza en la etapa siguiente.



26a



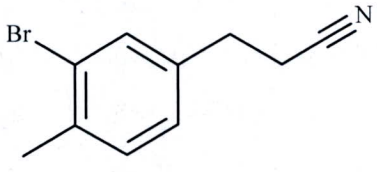
26b

Intermedio 27:

A una disolución de los intermedios **26a/b** (75 g, 338 mmoles) en isopropanol (1 L) se añade $NaBH_4$ (51 g, 1,35 moles). La mezcla de reacción se calienta a 90-100°C durante 48 horas y se agita con vuelta a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se evapora, el residuo se recoge con agua, se neutraliza con precaución con HCl concentrado y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua, con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra en vacío. Este aceite se cromatografía en gel de sílice (cloruro de metileno 100%). El intermedio **27** (58 g) se obtiene en forma de un aceite.

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

IR (cm^{-1}): 2.247, 1.040.



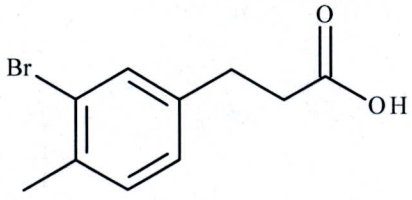
27

Intermedio 28:

El intermedio **27** tratado según el protocolo descrito para el intermedio **599** (**protocolo V**) da lugar a la obtención del intermedio **28** (60 g).

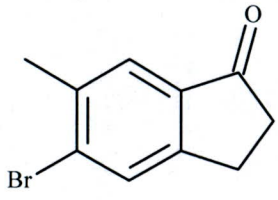
RMN ^{1}H (400 MHz ; $CDCl_3$)**:** δ 11,0 (m, 1H); 7,40 (d, 1H) ; 7,15 (d, 1H) ; 7,00 (dd, 1H) ; 2,90 (t, 2H) ; 2,65 (t, 2H) ; 2,35 (s, 3H).

IR (cm^{-1}): 3.400, 2.100, 1.697.

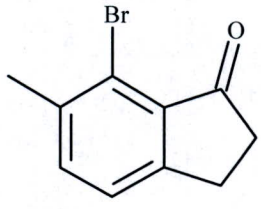


28

Intermedios 29a/b: A una mezcla de P_2O_5 (14 g, 100 mmoles) y de ácido metano sulfónico (142 mL) previamente calentada a 60°C durante 2 horas, se añade el intermedio **28** (12 g, 50 mmoles). La mezcla de reacción se agita 35 minutos a 60°C, y se vierte con precaución sobre hielo. La mezcla se extrae con AcOEt, la fase orgánica se lava sucesivamente con agua, con una disolución acuosa de NaOH 4N, de nuevo con agua y una disolución de HCl. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, y se concentra en vacío. El residuo se concreta en éter isopropílico. La mezcla de intermedios **29a/b** (5 g) obtenida se aplica en la etapa siguiente.



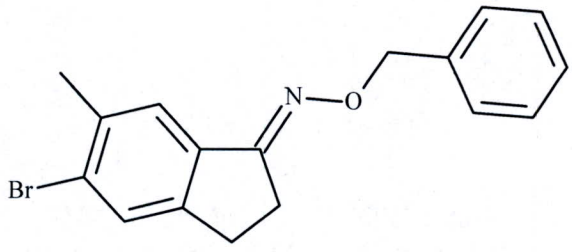
29a



29b

Intermedio 30: la mezcla de intermedios **29a/b** (5,2 g, 23 mmoles) se trata según el protocolo descrito para el ejemplo **341** sustituyendo el hidrocloruro de metoxilamina con hidrocloruro de *o*-bencilhidroxilamina. Después de tratamiento y cromatografía (SiO_2, eluyente: tolueno/CH_2Cl_2 80/20), se obtiene el intermedio **30** (2,5 g).

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

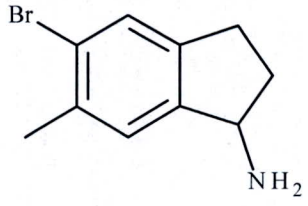


30

Intermedio 31:

Obtenido a partir del intermedio **30** según el procedimiento descrito para el intermedio **48** (**protocolo XII**)

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



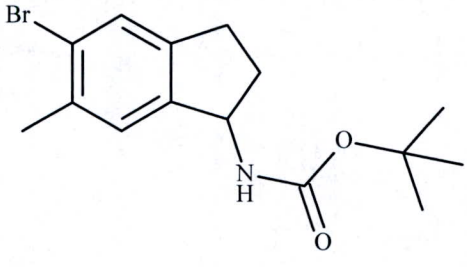
31

Intermedio 32:

Obtenido por protección del intermedio **31** según el protocolo descrito para el intermedio **158** (**protocolo VI**)

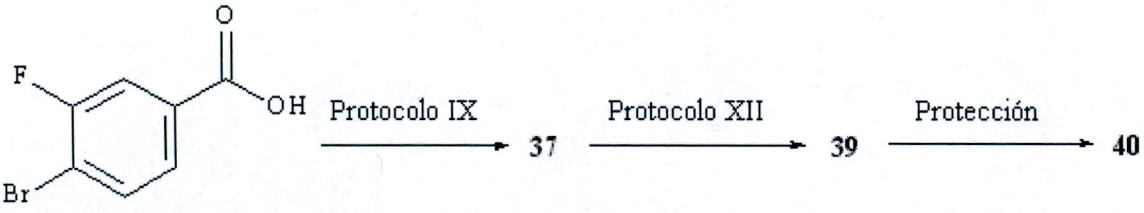
RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ 7,40 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,10 (cuad, 1H), 4,70 (d ancho, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,50 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.299, 1.674



32

Intermedio 40:



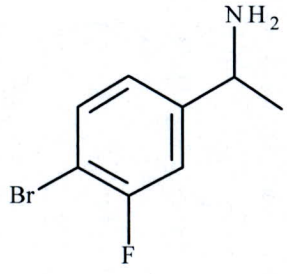
La síntesis del intermedio **37** se describe a título de ejemplo para el **protocolo IX**.

Intermedio 39:

Obtenido a partir del intermedio **37** según el **protocolo XII**

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

IR (cm^{-1}): 3.372, 3.288



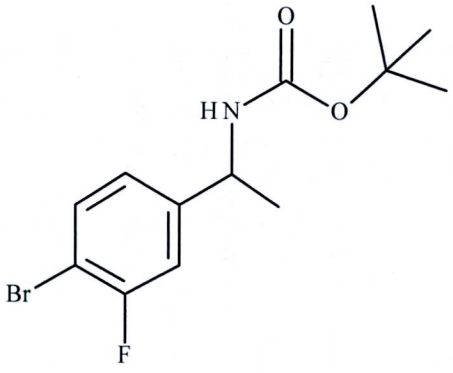
39

Intermedio 40:

Obtenido por protección del intermedio **39** según el protocolo descrito para el intermedio **158** (**protocolo VI**)

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

IR (cm^{-1}): 3.365, 1.678



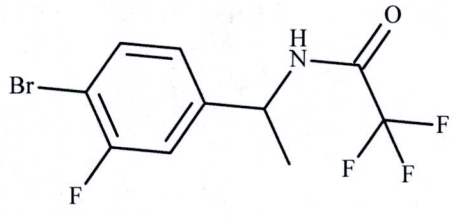
40

Intermedio 676:

Obtenido a partir del intermedio **39** según el **protocolo XVI**

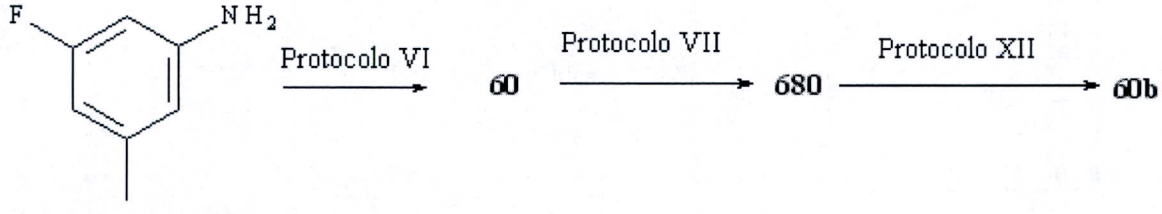
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,80 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,00 (quint, 1H), 1,45 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.267, 1.702, 1.556, 1.205, 1.146



676

Intermedio 60b:



Intermedio 60:

4-bromo-3-fluoro-5-metilanilina

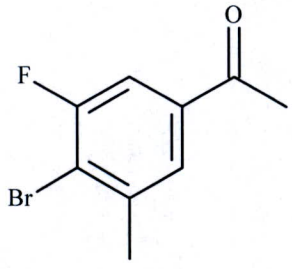
Obtenido por bromación de la 3-fluoro-5-metilanilina comercial según el protocolo descrito para el intermedio **67** (**protocolo VI**)

Intermedio 680:

Obtenido a partir de la 4-bromo-3-fluoro-5-metilanilina **60** según el **protocolo VII**

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

IR (cm^{-1}): 1.687



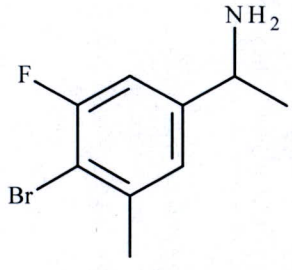
680

Intermedio 60b:

Obtenido a partir del intermedio **680** según el **protocolo XII**

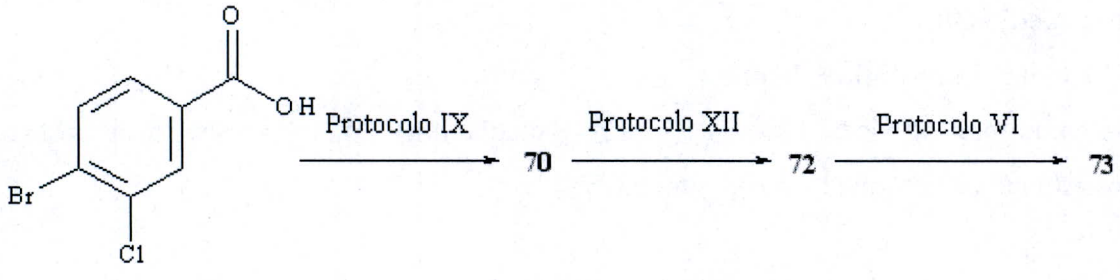
RMN ^{1}H (300MHz ; DMSO-d_6): 7,20 (m, 2H), 3,90 (cuad, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,20 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.650-3.030



60b

Intermedio 73:

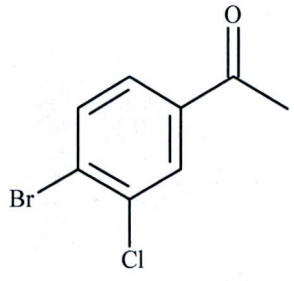


Intermedio 70:

Obtenido a partir del ácido 4-bromo-3-cloro-benzoico comercial y de bromuro de metilmagnesio según el **protocolo IX**

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

IR (cm^{-1}): 1.680



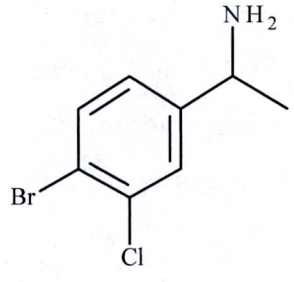
70

Intermedio 72:

Obtenido a partir del intermedio **70** según el **protocolo XII**

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

IR (cm^{-1}): 3.650, 3.000



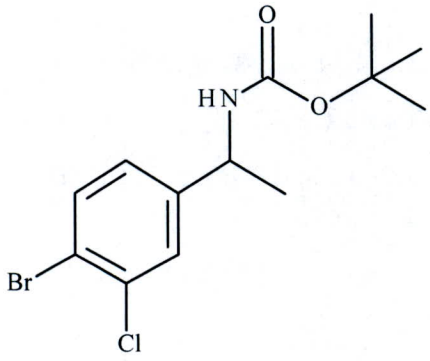
72

Intermedio 73:

Obtenido por protección del intermedio **72** según el protocolo descrito para el intermedio **158** (**protocolo VI**)

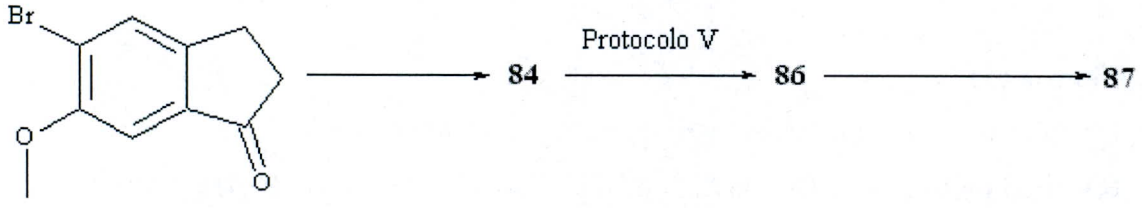
RMN ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,55 (d, 1H), 7,40 (sd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,70 (m, 2H), 1,40 (m, 12H)

IR (cm^{-1}): 3.365, 1.681



73

Intermedio 87:



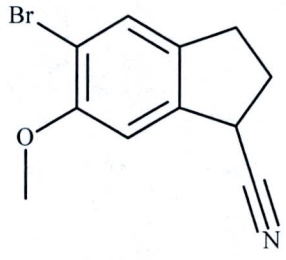
Intermedio 84:

A una mezcla de la 5-bromo-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (10 g, 41mmoles) y de LiCN (0,27 g, 8,3mmoles) en THF (105 mL) se añade $(Et_2O)_2POCN$ (9,5 mL, 62mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas y se concentra en vacío. El residuo se recoge con AcEt, se lava con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, y se concentra en vacío. El residuo se recoge con tolueno (100 mL) y se trata con $BF_3.OEt_2$ (10,2 mL, 82,96 mmoles) durante 5 horas. El medio se lava con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, y se concentra en vacío. El intermedio **83** (5-bromo-6-metoxi-3H-indeno-1-carbonitrilo) así obtenido (11,9 g) se utiliza en la etapa siguiente sin purificación suplementaria. Una disolución de **83** (10 g, 41 mmoles) en THF (70 mL) se añade en 10 minutos sobre una mezcla de $NaBH_4$ (4,7 g, 124 mmoles) en THF (100 mL), esta adición es exotérmica (Tmax 48°C). La mezcla se calienta a 50°C durante 2 horas 30, y se enfría hasta 0°C. Se añade una disolución de HCl 4N (30 mL) y después Et_2O (250 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se extrae, se seca sobre $MgSO_4$, y se concentra en vacío. El

residuo se purifica por cromatografía en sílice (eluyente CH_2Cl_2/ciclohexano 50/50). El intermedio **84** (3 g) se obtiene en forma de un sólido amarillo.

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

IR (cm^{-1}): 2.238

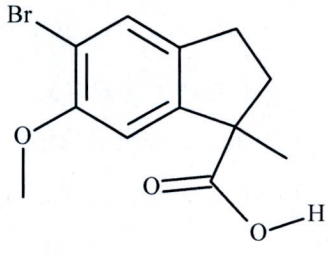


84

Intermedio 86:

Obtenido a partir del intermedio **84** según el protocolo descrito para la preparación del intermedio **599** (**protocolo V**)

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



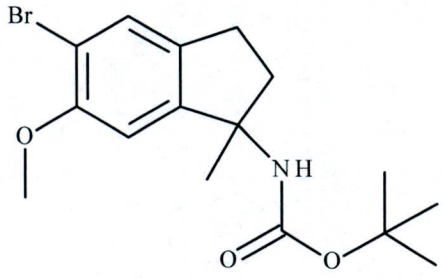
86

Intermedio 87:

A una disolución de *t*BuOH (18,3 mL) y de Boc_2O (1,56 g, 7,1 mmoles) previamente calentada 2 horas a 90°C y que se vuelve a llevar a temperatura ambiente, se añaden sucesivamente el intermedio **86** (2,31 g, 8 mmoles), NEt_3 (1,13 mL, 8 mmoles) y PhO_2PON_3 (1,75 mL). La mezcla se calienta a 90°C durante 3 días y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en sílice (eluyente CH_2Cl_2 100%) para proporcionar el intermedio **87** (1,5 g).

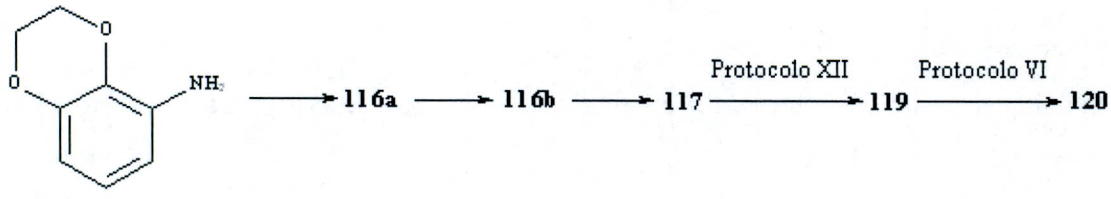
RMN ^{1}H (300 MHz ; DMSO-d_6): δ 7,35 (s, 1H) ; 7,00 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,30 (s ancho, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.356, 1.694



87

Intermedio 120:

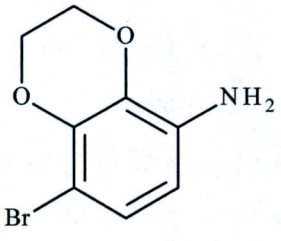


Intermedio 116a:

A una disolución de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-amina (40 g, 260 mmoles) en DMF (750 mL) enfriada a -30°C se añade gota a gota una disolución de *N*-bromosuccinimida (47 g) en DMF (250 mL). El medio se agita 1 hora, y se vierte sobre una mezcla agua/hielo (500 mL/500 g); el precipitado formado se solubiliza en cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, y se concentra en vacío. El intermedio **116a** se obtiene en forma de un sólido violeta (30 g).

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

IR (cm^{-1}): 3.480



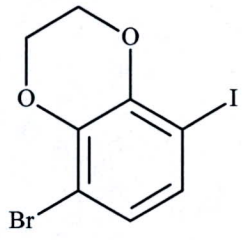
116a

Intermedio 116b:

A una mezcla del intermedio **116a** (7 g, 30 mmoles) en agua (20 mL) se añade HCl_{cc} (20 mL), la mezcla resultante se enfría a 0°C y una disolución de $NaNO_2$ (2,2 g) en agua (10 mL). El medio se agita 1h30 a 0°C, se añade una disolución acuosa de KI (5 g en 7 mL), el conjunto se calienta progresivamente a 90°C. Después de volver a temperatura ambiente, el medio se vierte sobre hielo, el precipitado formado se solubiliza en AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución de tiosulfato de sodio 0,1N, se seca sobre $MgSO_4$, y se evapora en vacío. El intermedio **116b** se obtiene en forma de un sólido marrón (7 g) (que puede cromatografiarse en gel de sílice (ciclohexano/cloruro de metileno 80/20 a 0/100)).

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

IR (cm^{-1}): 1.734



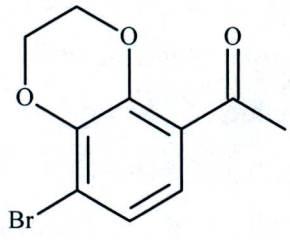
116b

Intermedio 117:

A una disolución desgaseada con nitrógeno del intermedio **116b** (15 g, 44 mmoles) en DMF (500 mL), se añade tri-butil-(1-etoxivinil)-estaño (15 mL, 44 mmoles). La disolución se lleva a 70°C y se añade $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3,7 g). La mezcla se calienta a 70°C hasta la desaparición del intermedio de partida. Después de volver a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trata sucesivamente con 10 g de KF en agua (1 L) y con éter etílico. Las sales se filtran y la fase orgánica se concentra en vacío. El residuo así obtenido se solubiliza en THF, se agita 1 hora en presencia de 30 mL de una disolución acuosa de HCl 1N. El medio se decanta en presencia de 1 L de Et_2O, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$. La evaporación bajo presión reducida da lugar a la obtención de un aceite que se cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de elución ciclohexano/cloruro de metileno (50/50 a 20/80). El intermedio **117** se obtiene en forma de un sólido anaranjado (4,6 g).

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

IR (cm^{-1}): 1.664

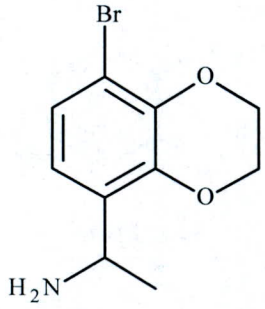


117

Intermedio 119:

Obtenido a partir del intermedio **117** según el **protocolo XII**

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



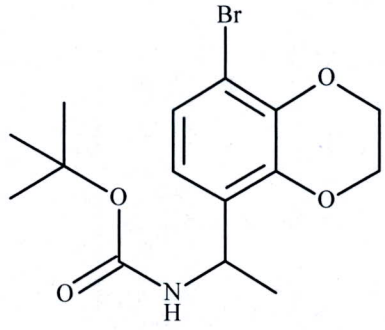
119

Intermedio 120:

Obtenido por protección del intermedio **119** según el protocolo descrito para el intermedio **158** (**protocolo VI**)

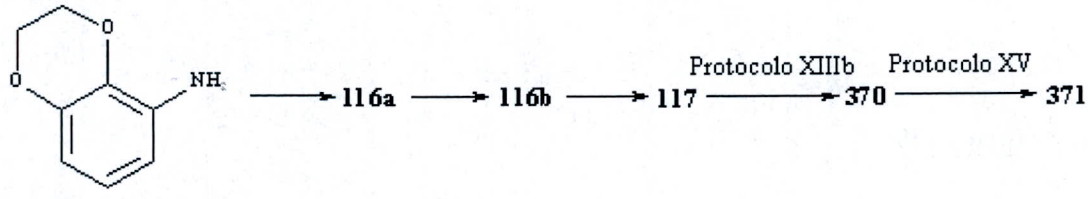
RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,33 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 1,35 (s, 9H), 1,20 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.368, 1.684



120

Intermedio 371:

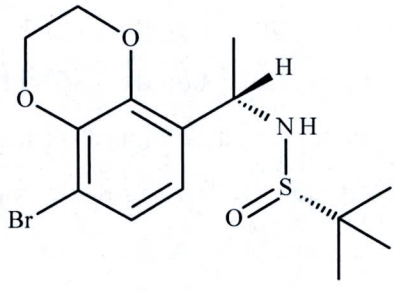


Intermedio 370:

Obtenido a partir del intermedio **117** y de (*S*)-(-)-2-metil-2-propanosulfinamida según el **protocolo XIIIb**

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

IR (cm^{-1}): 3.500, 3.000, 1.056



370

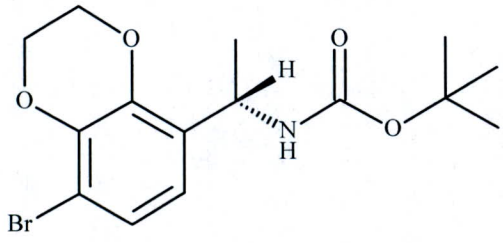
Intermedio 371:

Obtenido a partir del intermedio **370** según el **protocolo XV**

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

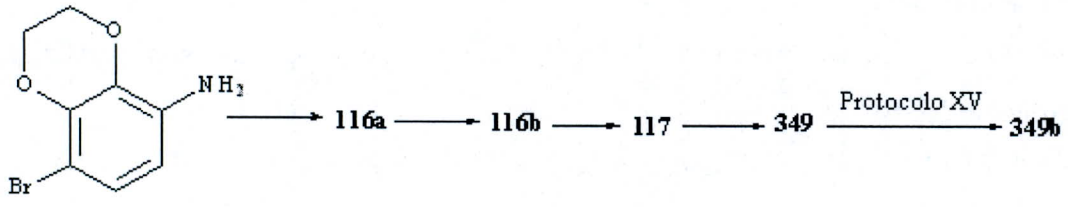
IR (cm^{-1}): 3.260, 1.695, 1.676

Exceso enantiomérico > 99%



371

Intermedio 349b:



Intermedio 349:

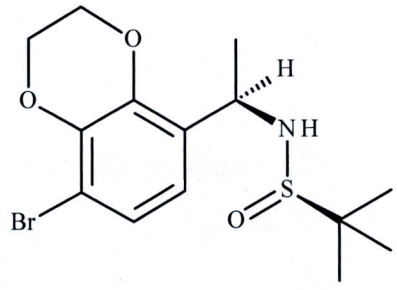
A una disolución del intermedio **117** (10,7 g, 41 mmoles) en 160 mL de THF se añaden sucesivamente $Ti(OEt)_4$ (30 mL, 143 mmoles) y (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (5 g, 41 mmoles). El medio se calienta 48 horas a 55°C. El medio enfriado a –40°C se transfiere por canulación sobre una suspensión de $NaBH_4$ (3,1 g; 82 mmoles) en 46 mL de THF. El medio de reacción a temperatura ambiente, se trata con precaución con metanol, se diluye con 300 mL de acetato de etilo y 700 mL de una disolución acuosa saturada de NaCl. La mezcla resultante se filtra sobre Célite®, que se lava con THF y AcOEt. El filtrado se decanta, la fase orgánica se seca por paso sobre $MgSO_4$. La evaporación bajo presión reducida da lugar a la obtención de un sólido blanco que se purifica en sílice utilizando un gradiente de elución AcOEt/cloruro de metileno 0/100 a 40/60. El diastereoisómero **349** (7 g) se aísla en la forma de un sólido blanco.

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

IR (cm^{-1}): 3.265, 1.057

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

Pureza diastereoisomérica: de>99%



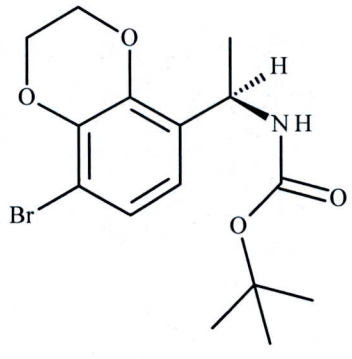
349

Intermedio 349b:

Obtenido a partir del intermedio **349** según el **protocolo XV**

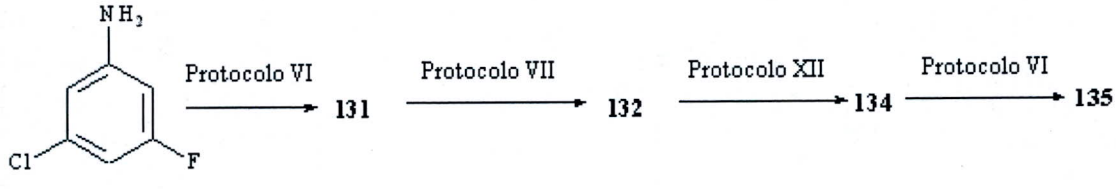
RMN ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,33 (d ancho, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,32 (m ancho, 4H), 1,35 (s ancho, 9H), 1,21 (d, 3H)

Exceso enantiomérico > 99%



349b

Intermedio 135:



Intermedio 131

4-bromo-3-cloro-5-fluoroanilina

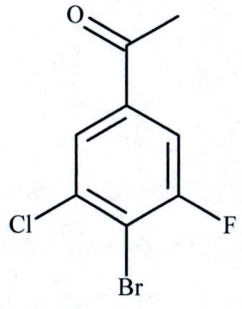
Obtenido por bromación de la 3-cloro-5-fluoroanilina comercial según el protocolo descrito para el intermedio **67** (**protocolo VI**)

Intermedio 132:

Obtenido a partir del intermedio **131** según el **protocolo VII**

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

IR (cm^{-1}): 1.692, 1.206.



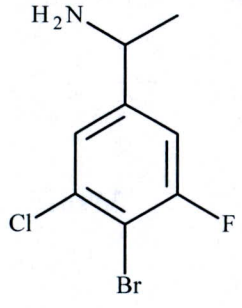
132

Intermedio 134:

Obtenido a partir del intermedio **132** según el **protocolo XII**

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

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



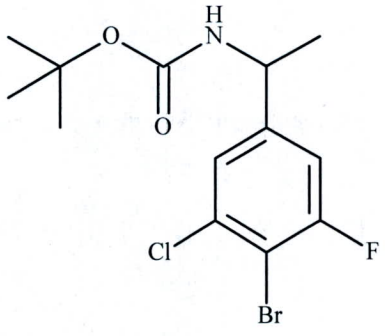
134

Intermedio 135:

Obtenido por protección del intermedio **134** según el protocolo descrito para el intermedio **158** (**protocolo VI**)

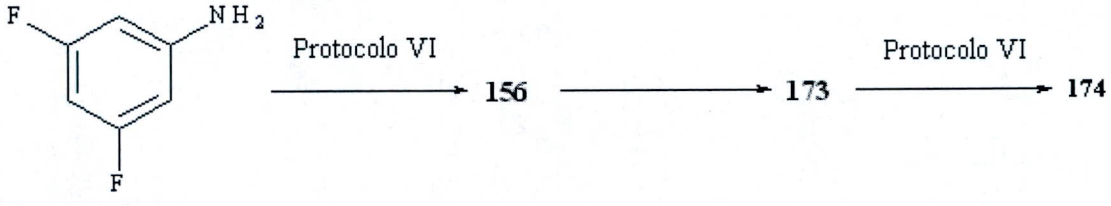
RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ 7,20 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,75 (s ancho, 1H), 4,70 (m, 1H), 1,40 (s y d, 12H)

IR (cm^{-1}): 3.367, 1.682, 1.163



135

Intermedio 174:

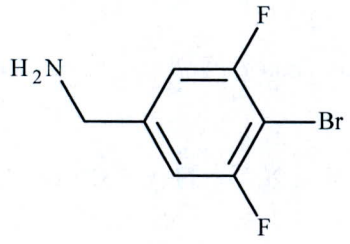


Intermedio 173:

El intermedio **173** se ha preparado por reducción con BH_3.THF del intermedio **156** (4-bromo-3,5-difluorobenzonitrilo).

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

IR (cm^{-1}): 3.450-2.400.



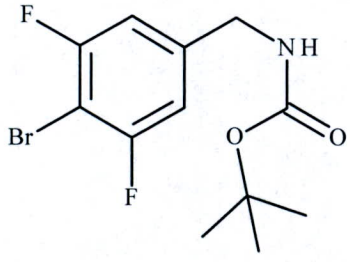
173

Intermedio 174:

Obtenido por protección del intermedio **173** según el protocolo descrito para el intermedio **158** (**protocolo VI**)

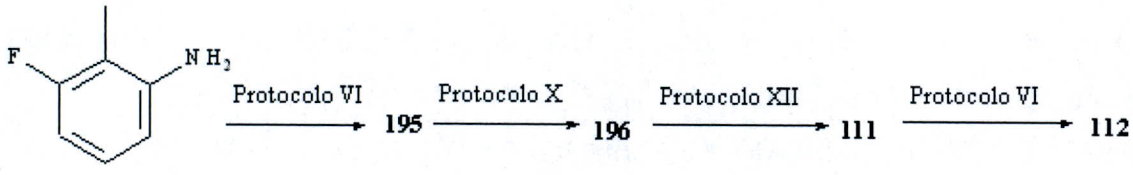
RMN ^{1}H (300MHz, DMSO-d_6): δ 7,50 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 4,10 (d, 2H), 1,40 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.323, 1.681



174

Intermedio 112:



Intermedio 195:

1-bromo-2-fluoro-4-yodo-3-metilbenceno

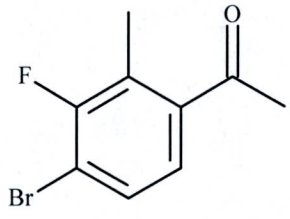
Obtenido a partir de la 3-fluoro-2-metilanilina comercial según el protocolo descrito para el intermedio **155** (**protocolo VI**)

Intermedio 196:

Obtenido a partir del intermedio **195** según el **protocolo X**

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

IR (cm^{-1}): 1.684



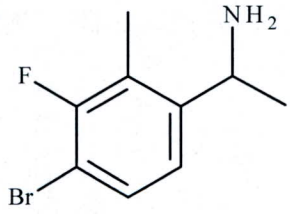
196

Intermedio 111:

Obtenido a partir del intermedio **196** según el **protocolo XII**

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

IR (cm^{-1}): 3.750, 2.900



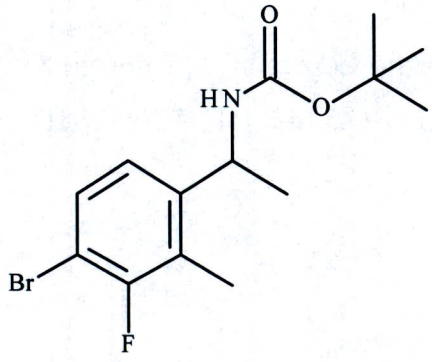
111

Intermedio 112:

Obtenido por protección del intermedio **111** según el protocolo descrito para el intermedio **158** (**protocolo VI**)

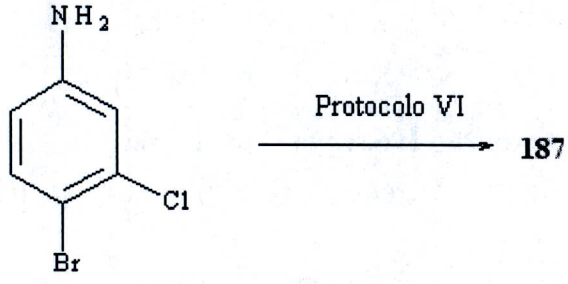
RMN ^{1}H (300MHz, DMSO-d_6): δ 7,50 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,75 (quint, 1H), 2,25 (m, 3H), 1,35 (m, 9H), 1,25 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.301, 1.690-1.664



112

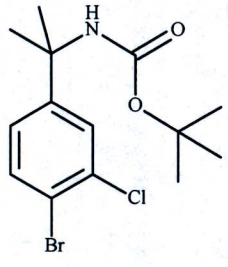
Intermedio 187:



Obtenido a partir de la 4-bromo-3-cloroanilina comercial según el **protocolo VI**

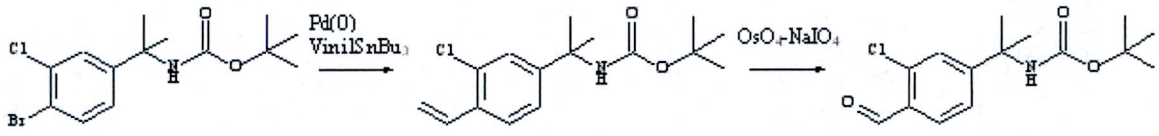
RMN ^{1}H (400 MHz ; DMSO-d_6) **:** δ 7,70 (d, 1H) ; 7,50 (d, 1H) ; 7,30 (s, 1H) ; 7,20 (dd, 1H) ; 1,45 (s, 6H) ; 1,30 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.264-2.972; 1698.



187

Intermedio 193:



187 **192** **193**

Intermedio 192:

A una disolución (desgaseada con nitrógeno) del intermedio **187** (12 g, 34 mmoles) en DMF (240 mL) se añaden tri-butil-vinil estaño (10 mL, 34 mmoles) y $Pd(PPh_3)_4$ (2,47 g). La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 20h. Después de volver a temperatura ambiente, la mezcla se trata con una disolución acuosa al 10% de KF, las sales resultantes se filtran, el filtrado se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente CH_2Cl_2 (100%)). El intermedio **192** (4,7 g) se obtiene en forma de un sólido amarillo.

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

IR (cm^{-1}): 3.327, 1.689

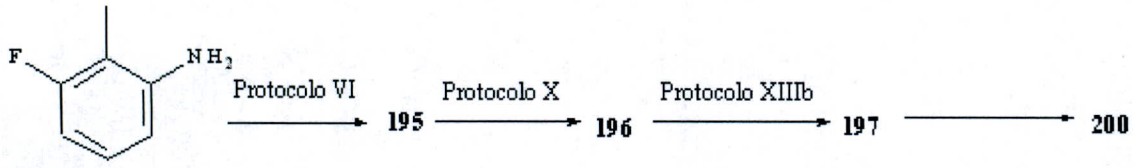
Intermedio 193:

A una mezcla del intermedio **192** (4,7 g, 15 mmoles) en dioxano (95 mL) y de agua (5 mL) se añaden OsO_4 (2,5% en peso en butanol) (3,2 g) 2,6-lutidina (3,7 g, 31 mmoles) y $NaIO_4$ (13,6 g, 63 mmoles). La mezcla de reacción se agita 1h a temperatura ambiente. Después de añadir AcOEt y una disolución de NaCl saturada, el sólido se filtra, el filtrado se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución de NaCl saturada, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice utilizando un eluyente CH_2Cl_2 (100). El intermedio **193** (4,2 g) se obtiene en forma de un aceite incoloro.

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

IR (cm^{-1}): 3.350, 1.688193

Intermedio 200:



Intermedio 195:

1-bromo-2-fluoro-4-yodo-3-metilbenceno

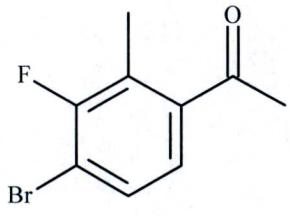
Obtenido a partir de la 3-fluoro-2-metilanilina comercial según el protocolo descrito para el intermedio **155** (**protocolo VI**)

Intermedio 196:

Obtenido a partir del intermedio **195** según el **protocolo X**

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

IR (cm^{-1}): 1.684



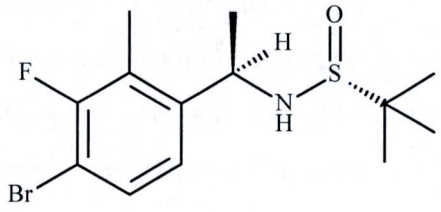
196

Intermedio 197:

Obtenido por reacción del intermedio **196** y de (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida según el **protocolo XIIIb**

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

IR (cm^{-1}): 3.378, 3.290, 1.620



197

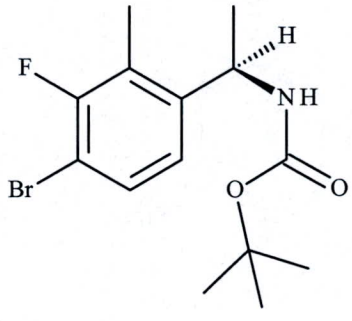
Intermedio 200:

Obtenido a partir del intermedio **197** según el **protocolo XV**

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

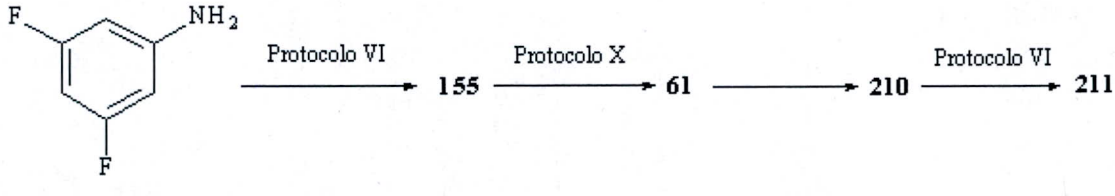
IR (cm^{-1}): 3.373, 1.681

Exceso enantiomérico > 99%



200

Intermedio 211:



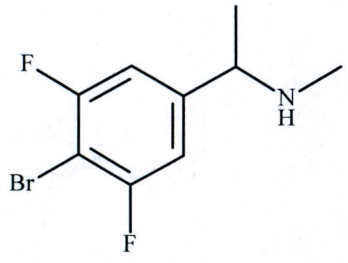
Intermedio 210:

A una mezcla de $TiOiPr_4$ (16 mL, 54 mmoles) en etanol (70 mL) se añaden NEt_3 (7,7 mL, 55,3 mmoles), hidrocloruro de metilamina (3,7 g, 54,8 mmoles) y el intermedio **61** (7 g, 27,8 mmoles). El medio se agita a temperatura ambiente durante 40 horas, y se añade por partes $NaBH_4$ (1,56 g, 41,4 mmoles). Después de 20 horas de agitación, la mezcla de

reacción se vierte con precaución sobre una disolución acuosa de NH_4OH 2N, el precipitado resultante se filtra y se lava con cloruro de metileno. El filtrado se decanta, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa de HCl 2N, la fase ácida se lleva a pH básico con una disolución de sosa al 20%. El producto se extrae con cloruro de metileno, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, la evaporación bajo presión reducida da lugar a la obtención de un aceite, que se purifica en gel de sílice utilizando un gradiente de elución cloruro de metileno/etanol 100/0 a 95/5. El intermedio **210** se aísla en la forma de un aceite (1,5 g).

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

IR (cm^{-1}): 3.280-3.360



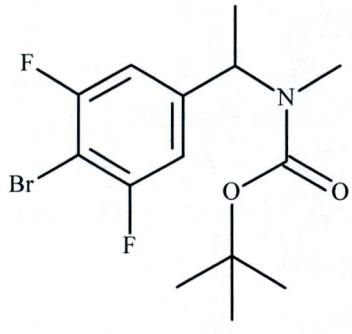
210

Intermedio 211:

Obtenido por protección del intermedio **210** según el protocolo descrito para el intermedio **158** (**protocolo VI**)

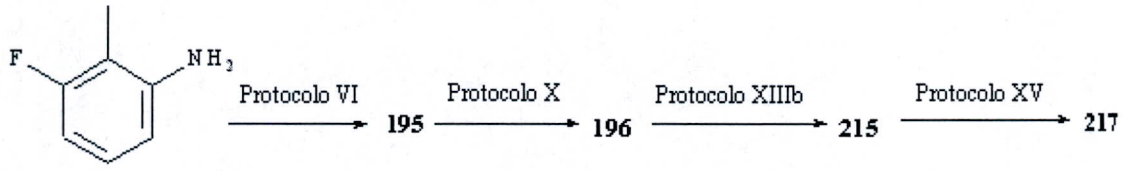
RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,12 (m, 2H), 5,20 (s ancho, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,39 (s ancho, 9H)

IR (cm^{-1}): 1.686



211

Intermedio 217:



Intermedio 195:

1-bromo-2-fluoro-4-yodo-3-metilbenceno

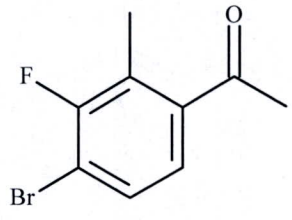
Obtenido a partir de la 3-fluoro-2-metilanilina comercial según el protocolo descrito para el intermedio **155** (**protocolo VI**)

Intermedio 196:

Obtenido a partir del intermedio **195** según el **protocolo X**

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

IR (cm^{-1}): 1.684



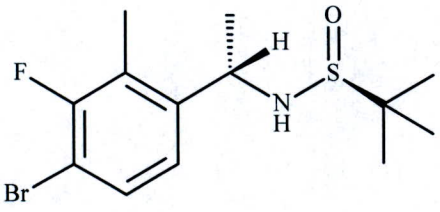
196

Intermedio 215:

Obtenido por reacción del intermedio **196** y de (*S*)-(-)-2-metil-2-propanosulfinamida según el **protocolo XIIIb**

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

IR (cm^{-1}): 3.353, 3.298, 1.121



215

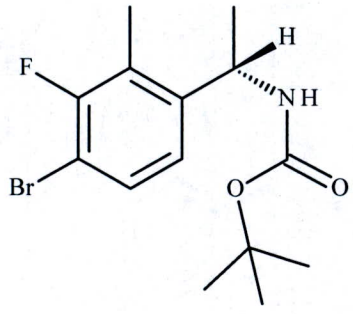
Intermedio 217:

Obtenido a partir del intermedio **215** según el **protocolo XV**

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

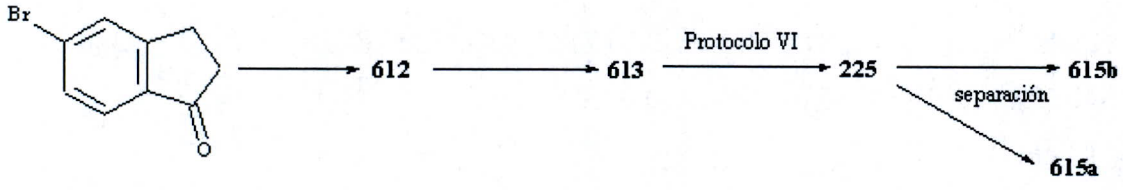
IR (cm^{-1}): 3.373, 1.681

Exceso enantiomérico > 99%



217

Intermedios 615a y 615b:

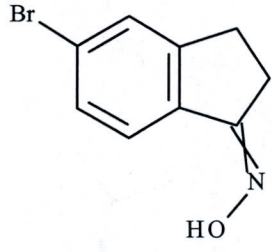


Intermedio 612:

A una disolución de la 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona comercial (5 g, 23 mmoles) en etanol (47 mL) se añaden sucesivamente hidrocloruro de hidroxilamina (3,1 g, 44 mmoles) y piridina (9,5 mL). La mezcla de reacción se agita 8 horas a 80°C. La piridina se evapora en vacío, el residuo se recoge en agua, y se extrae con cloruro de metileno. Después de secar la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y de concentrar se obtiene el intermedio **612** en forma de un sólido (5,13 g) utilizado sin tratamiento suplementario en la etapa siguiente.

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

IR (cm^{-1}): 3.100



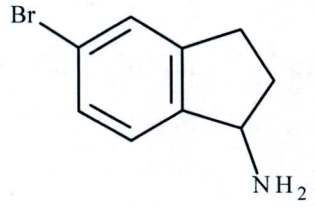
612

Intermedio 613:

A 0°C, una mezcla de **612** (0,5 g, 2,2 mmoles), de MoO_3 (0,42 g, 2,9 mmoles) en metanol (22 mL) se trata con precaución con $NaBH_4$ (0,84 g, 2,2 mmoles) manteniendo una temperatura inferior a 36°C. El medio de reacción se agita 1 hora a 0°C, y a temperatura ambiente 18 horas, antes de concentrarlo en vacío. El residuo se recoge con precaución con una disolución acuosa de HCl 1N y de acetato de etilo, las sales se filtran y el filtrado se decanta. La fase acuosa se basifica y se extrae con cloruro de metileno. Después de secar sobre $MgSO_4$ y de concentrar en vacío, se obtiene el intermedio **613** (0,28 g).

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

IR (cm^{-1}): 3.400-3.300



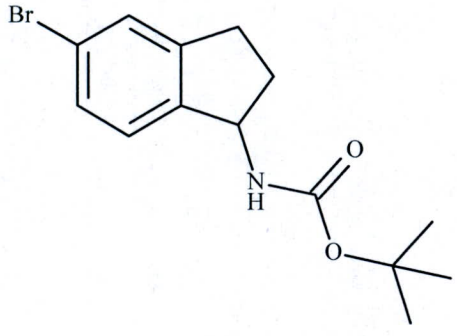
613

Intermedio 225:

Obtenido por protección del intermedio **613** según el protocolo descrito para el intermedio **158** (**protocolo VI**)

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

IR (cm^{-1}): 3.316, 1.682



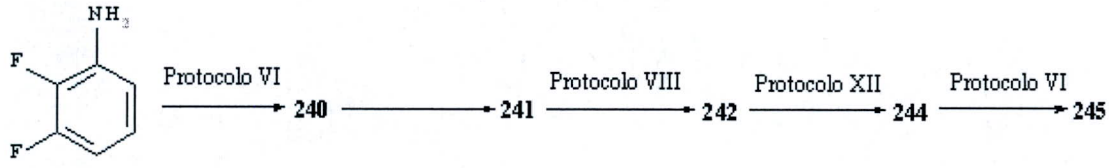
225

El intermedio **225** (18 g) se ha purificado por cromatografía de alta presión en soporte quiral (Columna ChiralPak T101, eluyente iPrOH/CH_3CN 10/90, detección: 275nm) para proporcionar los enantiómeros **615a** (9,8 g) y **615b** (7,4 g).

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

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

Intermedio 245:



Intermedio 240:

4-bromo-2,3-difluorobenzonitrilo

Obtenido a partir de la 2,3-difluoroanilina comercial según el protocolo descrito para la preparación del intermedio **156** (**protocolo VI**)

Intermedio 241:

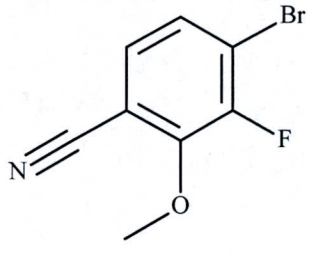
Obtenido por tratamiento del intermedio **240** (0,5 g, 2,3 mmoles) en metanol (12 mL) a 0°C en presencia de metilato de sodio (0,25 g, 4,6 mmoles).

El medio de reacción se agita 72 horas a temperatura ambiente, y se vierte sobre agua. El precipitado recogido sobre frita se seca en vacío. Se obtiene el intermedio **241** (0,3 g).

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

IR (cm^{-1}): 3.091, 2.233, 1.674

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



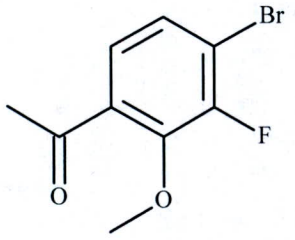
241

Intermedio 242:

Obtenido a partir del intermedio **241** según el **protocolo VIII**

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

IR (cm^{-1}): 1.681



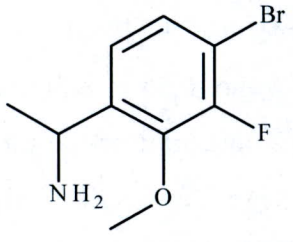
242

Intermedio 244:

Obtenido a partir del intermedio **242** según el **protocolo XII**

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

IR (cm^{-1}): 3.170-2.400



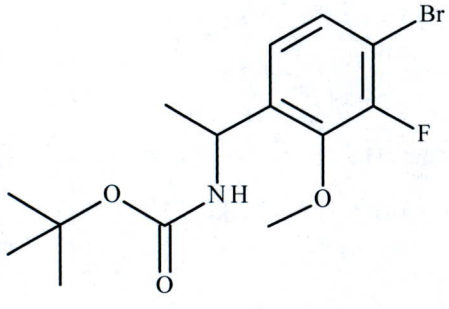
244

Intermedio 245:

Obtenido por protección del intermedio **244** según el protocolo descrito para el intermedio **158** (**protocolo VI**)

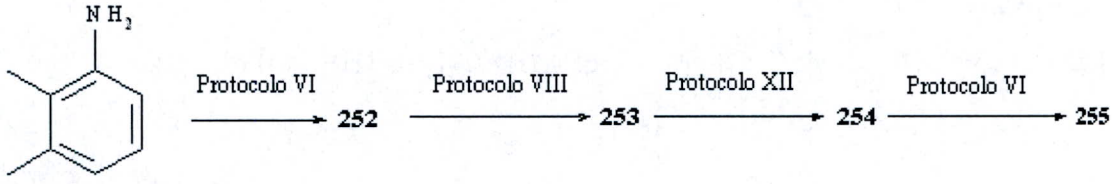
RMN ^{1}H (300MHz, DMSO-d_6): δ 7,47 (d ancho, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,25 (d, 3H)

RMN ^{19}F: -125



245

Intermedio 255:



Intermedio 252:

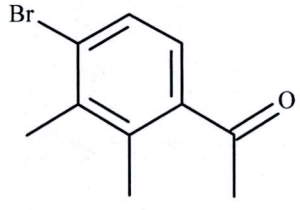
Obtenido a partir de la 2,3-dimetilanilina comercial según el procedimiento descrito para el intermedio **156** (**protocolo VI**)

Intermedio 253:

Obtenido a partir del intermedio **252** según el **protocolo VIII**

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

IR (cm^{-1}): 1.684



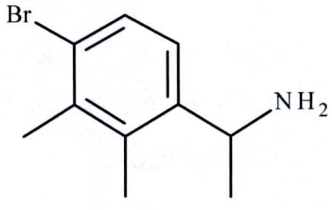
253

Intermedio 254:

Obtenido a partir del intermedio **253** según el **protocolo XII**

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

IR (cm^{-1}): 3.200, 2.430

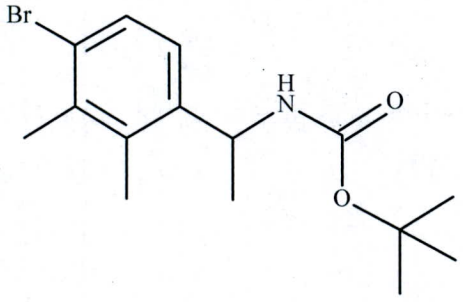


254

Intermedio 255:

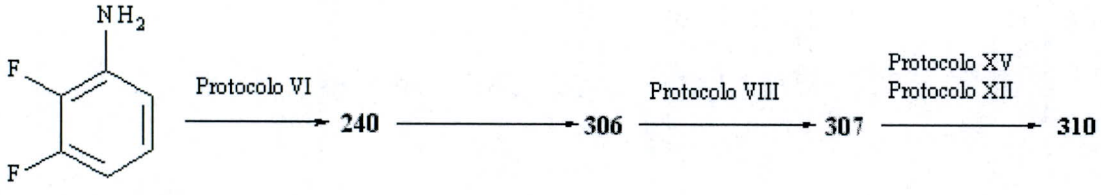
Obtenido por protección del intermedio **254** según el protocolo descrito para el intermedio **158** (**protocolo VI**)

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



255

Intermedio 310:



Intermedio 240:

4-bromo-2,3-difluorobenzonitrilo

Obtenido a partir de la 2,3-difluoroanilina comercial según el protocolo descrito para la preparación del intermedio **156** (**protocolo VI**)

Intermedio 306:

4-bromo-2-etoxi-3-fluorobenzonitrilo

Obtenido por tratamiento del intermedio **240** (0,5 g, 2,3 mmoles) en etanol (12 mL) a 0°C en presencia de etilato de sodio (0,31 g, 4,6 mmoles).

El medio de reacción se agita 72 horas a temperatura ambiente, y se vierte sobre agua. El precipitado recogido sobre frita se seca en vacío.

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

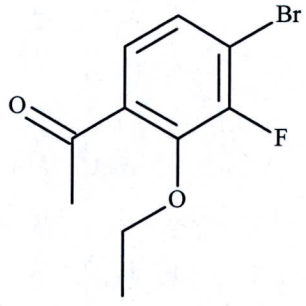
IR (cm^{-1}): 3.085, 2.237

Intermedio 307:

Obtenido a partir del intermedio **306** según el **protocolo VIII**

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

IR (cm^{-1}): 1.685



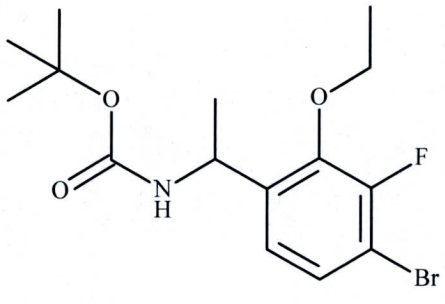
307

Intermedio 310:

Obtenido a partir del intermedio **307** según el **protocolo XV**, intermedio **307** que se ha convertido previamente en amina (no aislada) según el **protocolo XII**

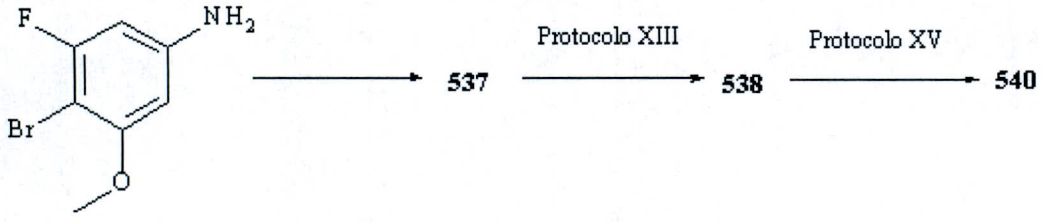
RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,45 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 1,35 (m, 12H), 1,20 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.480-3.280, 1.694



310

Intermedio 540:

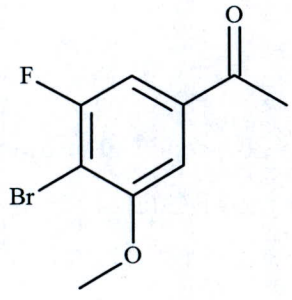


Intermedio 537:

Obtenido a partir de la 4-bromo-3-fluoro-5-metoxianilina, preparada por bromación de la 3-fluoro-5-metoxianilina, según el protocolo descrito para el intermedio **117**

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

IR (cm^{-1}): 1.682, 1.229



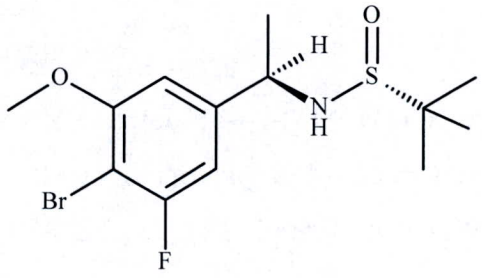
537

Intermedio 538:

Obtenido por reacción del intermedio **537** y de (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida según el **protocolo XIII**

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

IR (cm^{-1}): 3.265, 1.058



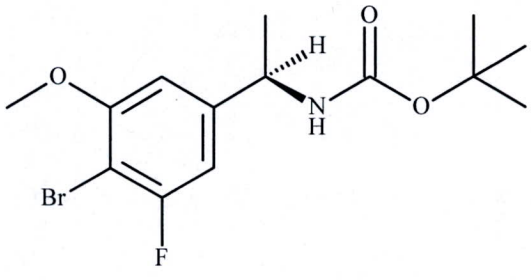
538

Intermedio 540:

Obtenido a partir del intermedio **538** según el **protocolo XV**

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

Pureza óptica: > 99%



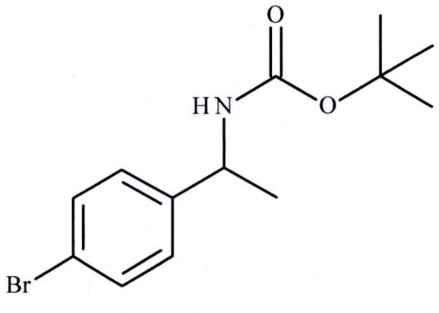
540

Intermedio 589:

Obtenido por protección de la 1-(4-bromofenil)etanamina comercial según el protocolo descrito para el intermedio **158 (protocolo VI)**

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

IR (cm^{-1}): 3.373, 1.681



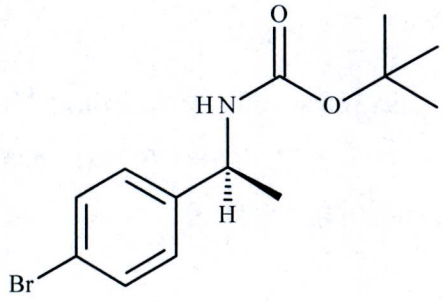
589

Intermedio 594:

Obtenido por protección de la (1*S*)-1-(4-bromofenil)etanamina comercial según el protocolo descrito para el intermedio **158 (protocolo VI)**

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

IR (cm^{-1}): 3.373, 1.681



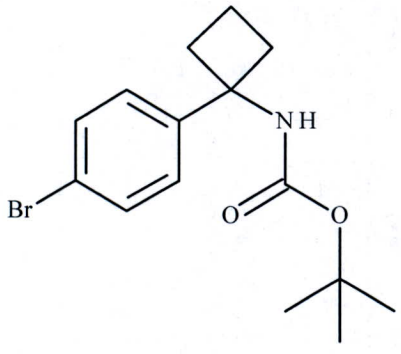
594

Intermedio 608:

Obtenido a partir de (4-bromofenil)acetonitrilo según el **protocolo V** en presencia de 1,3-dibromopropano en la primera etapa

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

IR (cm^{-1}): 3.346, 1.683



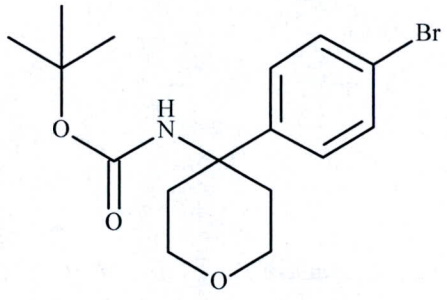
608

Intermedio 623:

Obtenido a partir de (4-bromofenil)acetonitrilo según el **protocolo V** en presencia de 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano en la primera etapa

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

IR (cm^{-1}): 3.255-3.135, 1.692



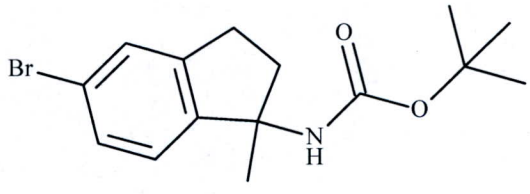
623

Intermedio 633:

Obtenido a partir de la 5-bromoinden-1-ona comercial según el procedimiento utilizado para preparar el intermedio **87**

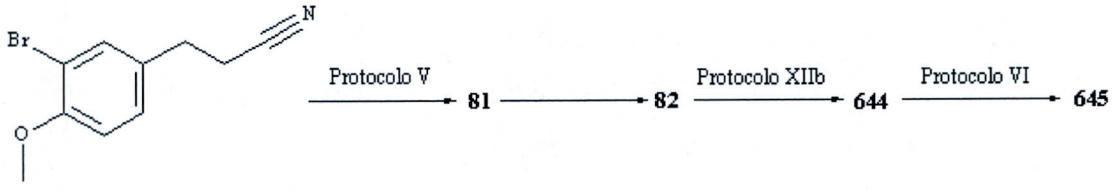
RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ 7,31 (d y s, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,38 (s, 9H)

IR (cm-1): 3.347, 1.694



633

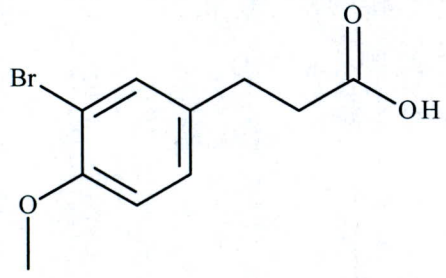
Intermedio 645:



354

Intermedio 81:

Obtenido a partir de 3-(3-bromo-4-metoxifenil)propanonitrilo comercial según el protocolo descrito para la obtención del intermedio **599** (**protocolo V**)



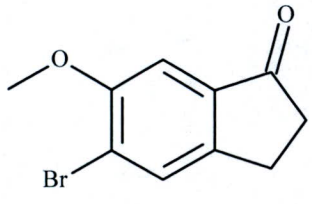
81

Intermedio 82:

El intermedio **81** se agita en presencia de PCl_5 (44 g, 211 mmoles) durante 2 horas 30 minutos, y la mezcla se concentra en vacío con precaución. El residuo se diluye en cloruro de metileno (960 mL) y enfriado a 0°C se trata con $AlCl_3$ (28 g, 211 mmoles). La mezcla de reacción se agita 2 horas a 15°C, y se vierte con precaución sobre hielo. La mezcla se extrae con AcOEt, la fase orgánica se lava sucesivamente con agua, con una disolución acuosa de NaOH 4N, de nuevo con agua y una disolución de HCl. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, y se concentra en vacío. El residuo se concretó en éter isopropílico. El intermedio **82** (39 g) se obtiene en forma de un sólido.

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

IR (cm^{-1}): 1.698

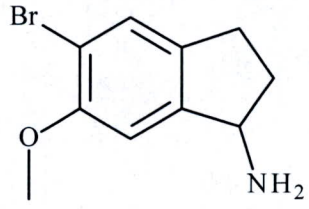


82

Intermedio 644:

Obtenido a partir del intermedio **82** según el **protocolo XIIb**

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



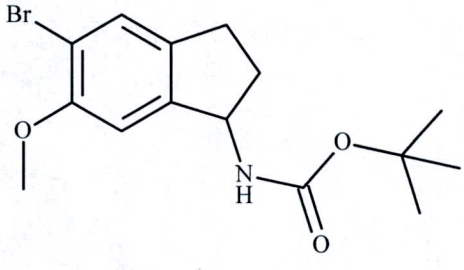
644

Intermedio 645:

Obtenido por protección del intermedio **644** según el protocolo descrito para el intermedio **158** (**protocolo VI**)

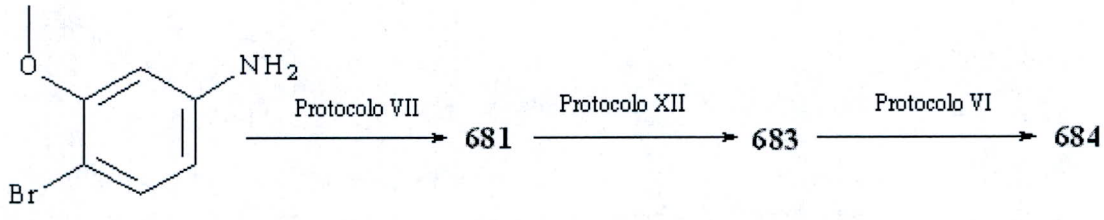
RMN ^{1}H (300MHz, DMSO-d6): δ 7,35 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,9-2,6 (2m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,45 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.309, 1.682



645

Intermedio 684:



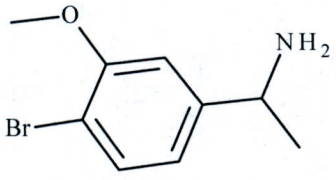
La síntesis del intermedio **681** se describe en el **protocolo VII**.

Intermedio 683:

Obtenido a partir del intermedio **681** según el **protocolo XII**

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

IR (cm^{-1}): 3.750, 3.000



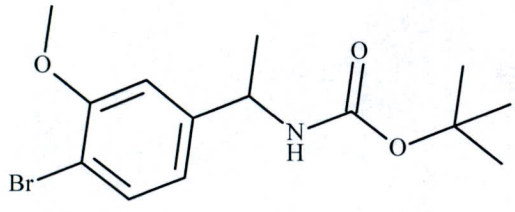
683

Intermedio 684:

Obtenido por protección del intermedio **683** según el protocolo descrito para el intermedio **158** (**protocolo VI**)

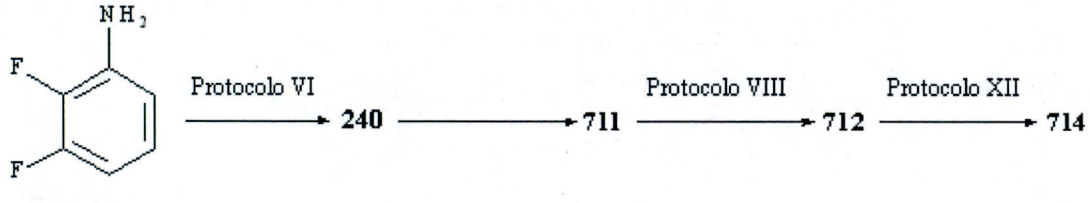
RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,50 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 4,60 (quint, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,38 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.286, 1.690



684

Intermedio 714:



Intermedio 240:

4-bromo-2,3-difluorobenzonitrilo

Obtenido a partir de la 2,3-difluoroanilina comercial según el protocolo descrito para la preparación del intermedio **156** (**protocolo VI**)

Intermedio 711:

4-bromo-3-fluoro-2-(2-metilpropoxi)benzonitrilo

Obtenido a partir del intermedio **240** (5 g, 23 mmoles) y de isobutanol (2,1 mL, 23mmoles) en DMF (100 mL) a 0°C en presencia de hidruro de sodio al 60% en aceite (0,92 g).

El medio de reacción se agita 72 horas a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se extrae con éter etílico. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$, y se concentra. El residuo se purifica en gel de sílice (eluyente ciclohexano/cloruro de metileno 70/30 a 0/100). Se obtiene el intermedio **711** (4,1 g).

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

IR (cm^{-1}): 2.240

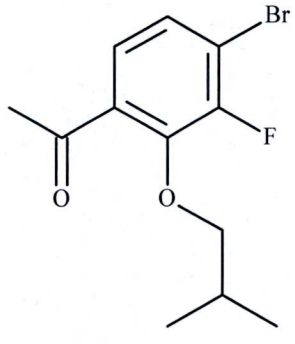
GC-EI (70 eV): M+. = 271

Intermedio 712:

Obtenido a partir del intermedio **711** según el **protocolo VIII**

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

IR (cm^{-1}): 1.686



712

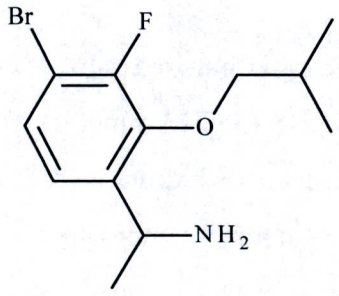
Intermedio 714:

Obtenido a partir del intermedio **712** según el **protocolo XII**

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

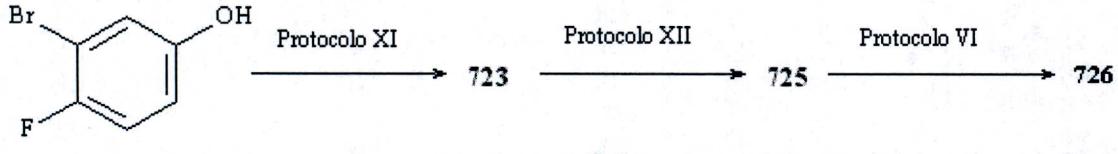
RMN ^{19}F: -123 (1F)

IR (cm^{-1}): 3.154, 2.000



714

Intermedio 726:



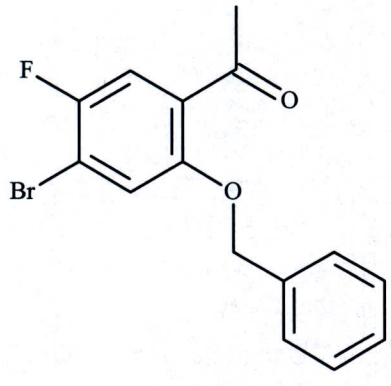
Intermedio 723:

Obtenido a partir de 3-bromo-4-fluorofenol comercial según el **protocolo XI**

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

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

IR (cm^{-1}): 1.662



723

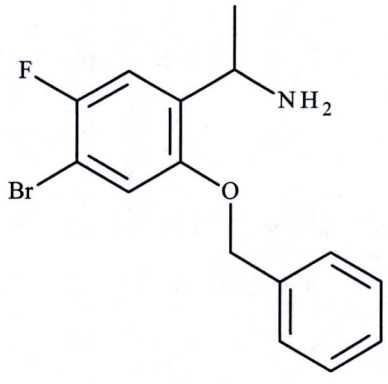
Intermedio 725:

Obtenido a partir del intermedio **723** según el **protocolo XII**

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

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

IR (cm^{-1}): 3.154, 2.000.



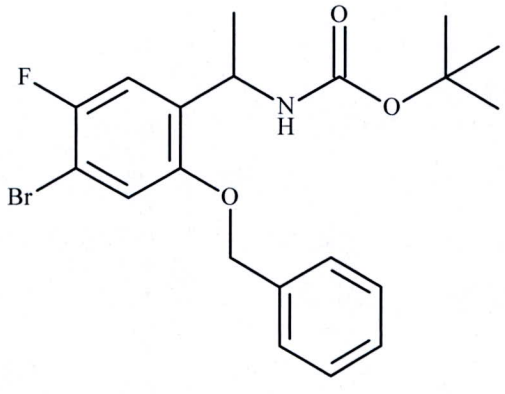
725

Intermedio 726:

Obtenido por protección del intermedio **725** según el protocolo descrito para el intermedio **158** (protocolo VI)

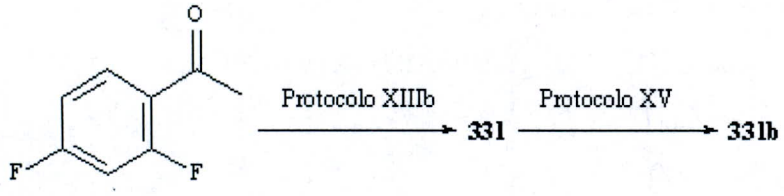
RMN ^{1}H (300MHz, DMSO-d_6): δ 7,40 (m y d, 6H), 7,25 (d, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,95 (m, 1H), 1,35 (s ancho, 9H), 1,25 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.303, 1.675



726

Intermedio 331b:



La síntesis del intermedio 331 se describe en el **protocolo XIIIb**.

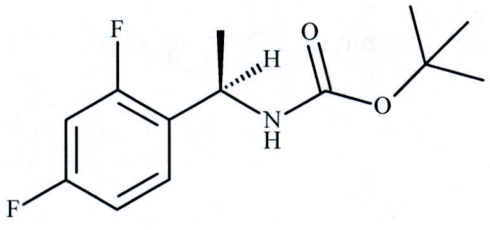
Intermedio 331b:

Obtenido a partir del intermedio **331** según el **protocolo XV**

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,46 (d ancho, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 1,34 (s ancho, 9H), 1,27 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.373, 1.678

Exceso enantiomérico > 99%



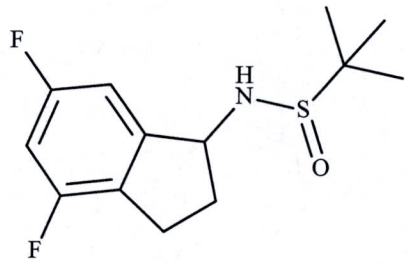
331b

Intermedio 234:

Obtenido por reacción de la 4,6-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona comercial y de (+/-)-2-metil-2-propanosulfinamida según el **protocolo XIII**

RMN ^{1}H (400/500MHz, DMSO-d_6): δ 7,28 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 5,90 (d, 1H), 4,78 (cuad, 1H), 2,9-2,7 (2m, 2H), 2,45-1,98 (2m, 2H), 1,16 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.246



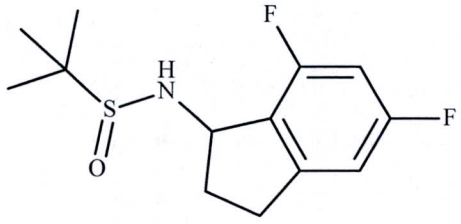
234

Intermedio 260:

Obtenido por reacción de la 5,7-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona comercial y de (+/-)-2-metil-2-propanosulfinamida según el **protocolo XIII**

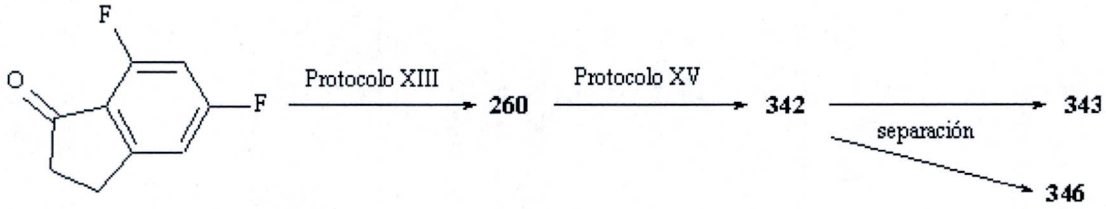
RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 6,98 (m, 2H), 5,64 (d, 1H), 4,89 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,07 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.209, 1.048



260

Intermedios 343 y 346:

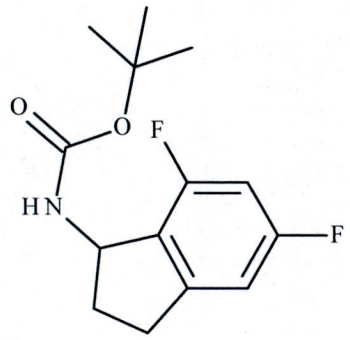


Intermedio 342:

Obtenido a partir del intermedio **260** según el **protocolo XV**

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,26 (d, 1H), 6,95 (m, 2H), 5,16 (cuad, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,41 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.241, 1.708-1.680



342

El intermedio **342** (7,9 g) se ha purificado por cromatografía de alta presión en soporte quiral (Columna ChiralPak IC, eluyente etanol/n-heptano 10/90, detección: 260 nm) para proporcionar los enantiómeros **343** (3,7 g) y **346** (3,7 g).

Intermedio 343:

pureza óptica (Columna ChiralPak IC3: 3µm, 4,6x250mm, eluyente etanol/n-heptano 10/90, detección: 210 nm): >99%, intermedio **346**< a 1%

IR (cm^{-1}): 3.355, 1.680

α_D (589nM) = + 60,7 (c = 0,013 g/mL, EtOH) a 20°C

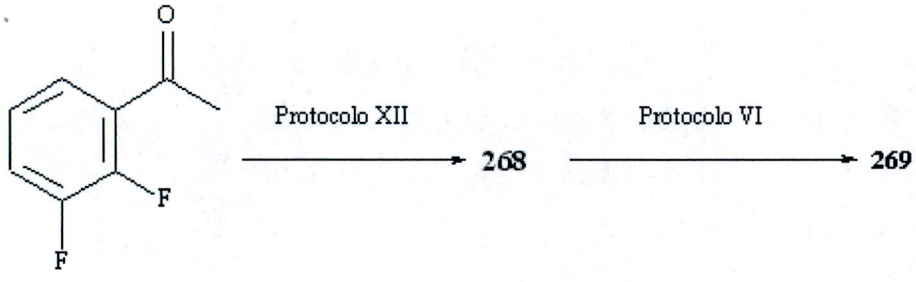
Intermedio 346:

Pureza óptica (Columna ChiralPak IC3: 3µm, 4,6x250mm, eluyente etanol/n-heptano 10/90, detección: 210 nm): >99%, intermedio **343**< a 1%

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

α_D (589nM) = - 60,7 (c = 0,013 g/mL, EtOH) a 20°C

Intermedio 269:

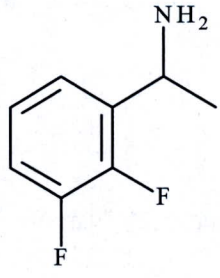


Intermedio 268:

Obtenido a partir de la 1-(2,3-difluorofenil)etanona comercial según el **protocolo XII**

RMN ^{1}H (400MHz ; DMSO-d_6): 7,40 (ddd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,30 (cuad, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,25 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3.750, 3.000.



268

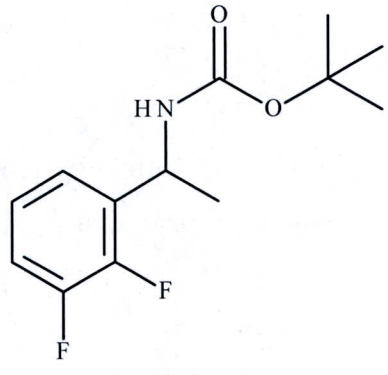
Intermedio 269:

Obtenido por protección del intermedio **268** según el protocolo descrito para el intermedio **158** (**protocolo VI**)

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,53 (d, 1H), 7,20 (m, 3H), 4,90 (m, 1H), 1,35 (m, 9H), 1,30 (d, 3H), **IR (cm^{-1})**: 3.377, 1.681

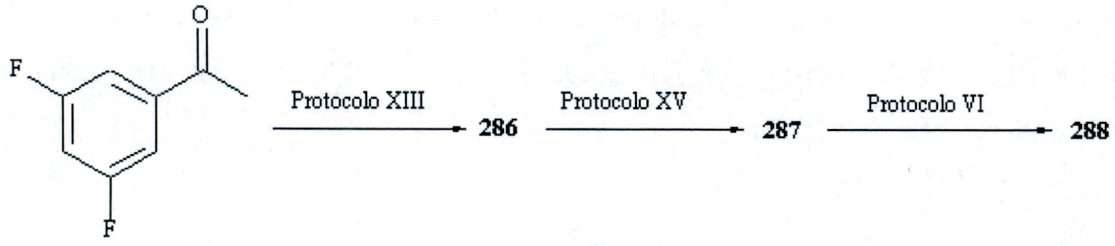
RMN 19F : -140, -146

GC-EI 257,1



269

Intermedio 288:



Las preparaciones respectivas de los intermedios **286** y **287** se describen en los **protocolos XIII** y **XV**.

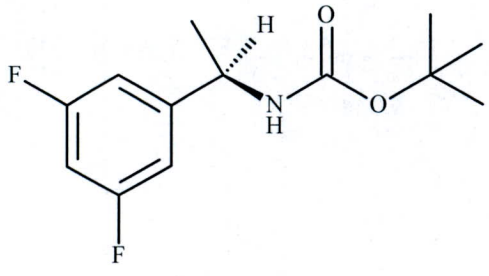
Intermedio 288:

Obtenido por protección del intermedio **287** según el protocolo descrito para el intermedio **158** (**protocolo VI**)

RMN ^{1}H (300MHz, DMSO-d_6): δ 7,42 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

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

α_D (589nM) = 58,22 (c = 0,0087 g/mL, metanol) a 20°C



288

Intermedio 317:

Obtenido por reacción de la 4,6-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona comercial y de (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida según el **protocolo XIIIb**

RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,29 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 5,91 (d, 1H), 4,79 (m, 1H), 2,9-2,7 (m, 2H), 2,45-1,99 (m, 2H), 1,15 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3.207