

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

**LES LABORATOIRES SERVIER  
35, RUE DE VERDUN  
F-92284 SURESNES CEDEX**

**INVENTORES :** Stefano CHIMENTI  
Christine COURCHAY  
Aimée DESSINGES  
Françoise GELLIBERT  
Bertrand GOUMENT  
Marc KONNERT  
Jean-Louis PEGLION  
Christophe POITEVIN  
Jean-Paul VILAINE  
Nicole VILLENEUVE



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  $\beta$ /ROK  $\beta$ /p160ROCK o ROCK1 y Rho-quinasa  $\alpha$ /ROCK  $\alpha$  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  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular (proceso denominado de sensibilización al  $\text{Ca}^{2+}$ ). 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)
- 5 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
- 10 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
- 15 (Schwartz et al, the EMBO Journal, 26 : 505-515, 2007 ; Doe et al, J.Pharmacol.Exp.Ther., 320 :89-98, 2007),
- vasoespasma 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),
- 20 - 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),
- 25 - 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
- 30 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),

5       - 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),

10       - 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

15       córnea, enfermedades coronarias tales como angina, infarto de miocardio, restenosis post-angioplastia, aneurisma aórtico, oclusión de las arterias periféricas, aterosclerosis, fibrosis cardíaca e insuficiencia cardíaca, 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

20       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

25       progresión por metástasis, osteoporosis, metabolismo lipídico.

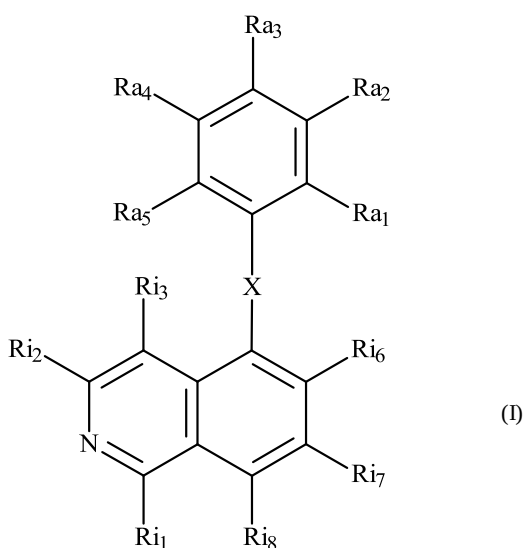
Los inhibidores de Rho-quinasa que poseen un esqueleto isoquinoleína se describen en varias solicitudes de patente.

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.

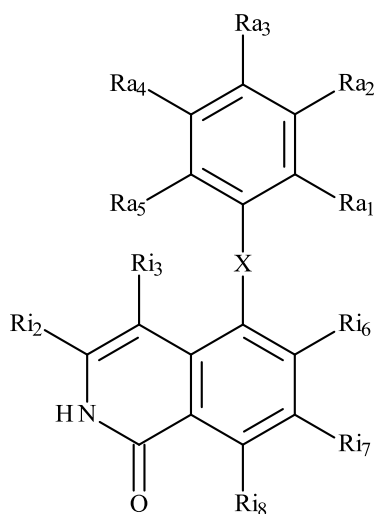
La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I)



en la que:

- X representa un grupo -C(=O), -CH(OH)- o -CH<sub>2</sub>-,
- Ri<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

entendiéndose que los compuestos de fórmula (I) para los que Ri<sub>1</sub> representa un grupo hidroxilo pueden estar representados en la forma tautómera siguiente:



- Ri2 y Ri3, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un átomo de halógeno,
- Ri6, Ri7 y Ri8, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- Ra1 y Ra5, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo -Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- Ra2 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo -Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un heterociclo nitrogenado que posee de 3 a 7 eslabones o un grupo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR'R'',
- Ra3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo -Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un heterociclo nitrogenado que posee de 3 a 7 eslabones, o un grupo -CRy<sub>1</sub>Ry<sub>2</sub>NH(Ry<sub>3</sub>)
- Ra4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo -Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o un grupo -CRy<sub>1</sub>Ry<sub>2</sub>NH(Ry<sub>3</sub>),

entendiéndose que:

- Ra1, Ra2, Ra3, Ra4 y Ra5 no pueden representar simultáneamente un átomo de hidrógeno,
- Ra3 y Ra4 no pueden representar simultáneamente un grupo -CRy<sub>1</sub>Ry<sub>2</sub>NH(Ry<sub>3</sub>),
- Ra1 y Ra2 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<sub>2</sub> y Ra<sub>3</sub> 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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o bien forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo que posee de 3 a 7 eslabones,

- Ry<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo -CH<sub>2</sub>-ciclohexilo, o un grupo 3-metoxifenilo,
- Ry<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- Ry<sub>3</sub> representa:

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo -C(=O)-CHRy<sub>4</sub>-NHRy<sub>5</sub> con Ry<sub>4</sub> representando un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y Ry<sub>5</sub> representando un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o
- un grupo -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo -Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo ciclohexilo o un grupo metilsulfonilo,

o Ry<sub>1</sub> y Ry<sub>2</sub> forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo ciclopropano, ciclobutano o tetrahidropirano,

o Ry<sub>2</sub> y Ry<sub>3</sub> 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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 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<sub>2</sub>, hidroxilo, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
5 -Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>

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<sub>2</sub> o Ra<sub>3</sub> representa un heterociclo nitrogenado que posee de 3 a 7 eslabones, este  
10 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  
15 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<sub>1</sub>  
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<sub>2</sub> o  
20 Ri<sub>3</sub> representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), 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  $R_{i2}$  y/o  $R_{i3}$  representan un átomo de hidrógeno, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

5 Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que  $R_{i6}$  y/o  $R_{i7}$  y/o  $R_{i8}$  representan un átomo de hidrógeno, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

10 Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que  $R_{i2}$ ,  $R_{i6}$ ,  $R_{i7}$  y  $R_{i8}$  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  $R_{a1}$  y/o  $R_{a5}$  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.

15 Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que  $R_{a1}$  y  $R_{a5}$  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.

20 Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que  $R_{a2}$  representa un átomo de hidrógeno, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

25 Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para los que  $R_{a3}$  y  $R_{a4}$  representan un átomo de hidrógeno o un grupo  $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$ , entendiéndose que  $R_{a3}$  y  $R_{a4}$  no pueden representar simultáneamente un grupo  $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$ , 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  $-CR_{y_1}R_{y_2}NH(R_{y_3})$ , 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  $-CR_{y_1}R_{y_2}NH(R_{y_3})$  y:

- $R_{y_1}$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo( $C_1-C_6$ ),
- $R_{y_2}$  representa un grupo -alquilo( $C_1-C_6$ ),
- $R_{y_3}$  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  $-CR_{y_1}R_{y_2}NH(R_{y_3})$  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 tetrahydrofurano, 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 tetrahydro-2H-piran-4-amina ó 1-(tetrahydro-2H-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<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,
- Ri<sub>2</sub>, Ri<sub>6</sub>, Ri<sub>7</sub> y Ri<sub>8</sub> representan cada uno un átomo de hidrógeno y Ri<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- Ra<sub>1</sub> y Ra<sub>5</sub>, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de flúor, o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- Ra<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- Ra<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo piperidina, o un grupo -CR<sub>y1</sub>R<sub>y2</sub>NH(R<sub>y3</sub>),
- Ra<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo -CR<sub>y1</sub>R<sub>y2</sub>NH(R<sub>y3</sub>), entendiéndose que Ra<sub>3</sub> y Ra<sub>4</sub> no pueden representar simultáneamente un grupo -CR<sub>y1</sub>R<sub>y2</sub>NH(R<sub>y3</sub>), y que:
  - Ra<sub>3</sub> representando un grupo -CR<sub>y1</sub>R<sub>y2</sub>NH(R<sub>y3</sub>), Ra<sub>1</sub> y Ra<sub>2</sub> pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o tetrahidropirano, o
  - Ra<sub>3</sub> representando un átomo de hidrógeno, Ra<sub>1</sub> y Ra<sub>2</sub> pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo tetrahydro-2*H*-piran-4-amina ó 1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metanamina, o
  - Ra<sub>2</sub> y Ra<sub>3</sub> pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo ciclopentanamina ó 1-metilciclopentanamina,
- Ry<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o un grupo -CH<sub>2</sub>-ciclohexilo,
- Ry<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

- $R_{Y3}$  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.

5 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,

10 - [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,

15 - 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,

20 - [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,

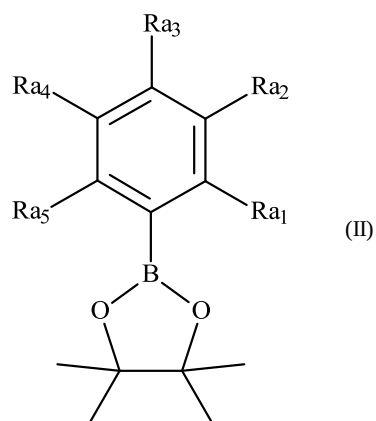
- 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,

25 - 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,

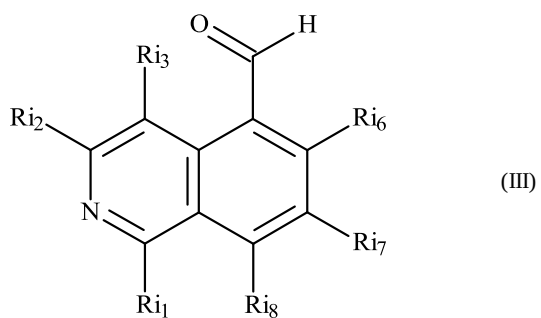
- 5-({5-[(1*R*)-1-aminoetil]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-8-il}carbonil)isoquinolein-1(2*H*)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,

30 - 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,

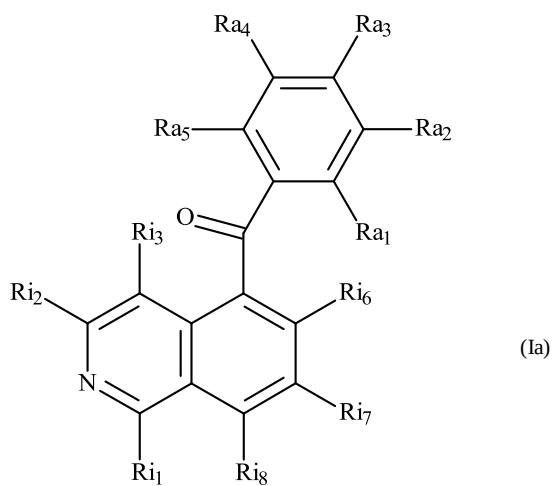
- 5-(2,6-difluoro-4-{1-[(2-hidroxi)etil]amino}etil)benzoil)isoquinolein-1(2*H*)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
  - 5-{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil}-4-metilisquinolein-1(2*H*)-ona así como sus sales de adición 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):



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



5 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):



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:  $[\text{Rh}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{Cl}]_2$ ,  $\text{Rh}(\text{acac})(\text{coe})_2$  (coe = cicloocteno) y el complejo de tris(dibencilidenacetona)-dipaladio/cloroformo ( $\text{Pd}_2\text{dba}_3\text{-CHCl}_3$ ).

5

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).

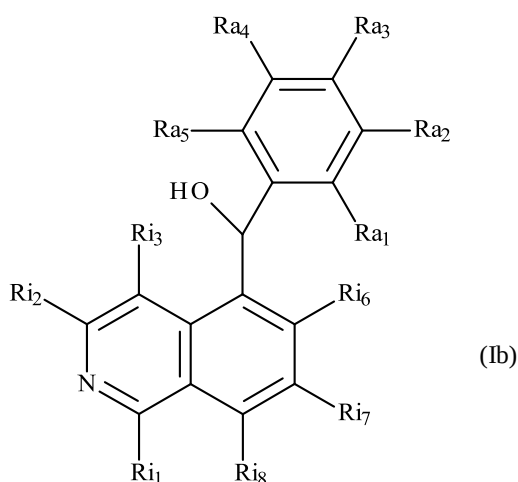
10

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.

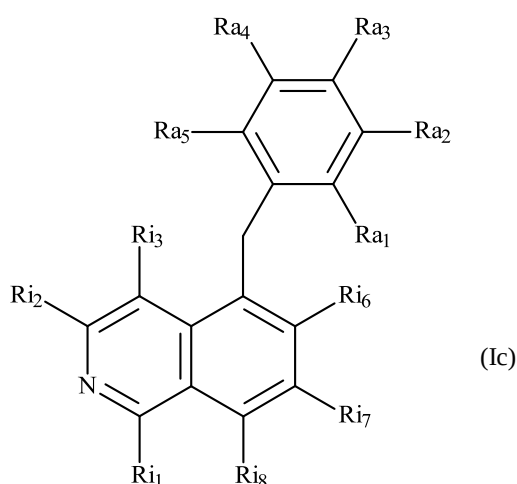
15

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  $-\text{CH}(\text{OH})-$ , por una reacción de reducción:



Esta reacción de reducción puede efectuarse en presencia de donantes de hidruros, tales como tetraborohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ).

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  $-\text{CH}_2-$ , por una nueva reacción de reducción, que puede efectuarse en presencia de ácido trifluoroacético y trietilsilano:



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 <sub>2</sub> O: | 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                                                             |
| <i>m</i> -CPBA:    | ácido meta-cloroperbenzoico                                                             |
| MS:                | mass spectrometry (espectrometría de masas)                                             |
| NEt <sub>3</sub> : | trietilamina                                                                            |
| TMSCN:             | cianuro de trimetilsililo                                                               |
| SFC:               | cromatografía en fase supercrítica                                                      |
| RMN:               | resonancia magnética nuclear                                                            |
| <i>t</i> BuOK      | <i>tert</i> -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 Fourier 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
- 5 - d: doblete
- dd: doblete desdoblado
- dt: doblete triplete
- t: triplete
- td: triplete desdoblado
- 10 - cuad: cuadruplete
- quint: quintuplete
- m: multiplete

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

- 15 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  $\mu$ m 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).

- 20 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  $\mu$ m 275 x 60 mm con detección UV.

- 25 Las filtraciones se han efectuado en filtros de tipo GVHP (0,22  $\mu$ m) 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**

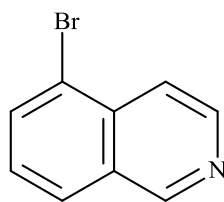
#### **Protocolo I: Preparación de los intermedios 5-halo-isoquinoleínas**

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  $^1\text{H}$**  (300MHz-DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  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 ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 1.621-1.579, 819-629;



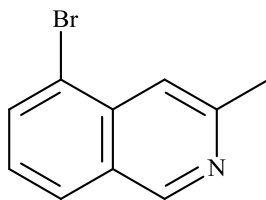
**2**

#### **Intermedio 290:**

**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz- $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,15 (s, 1H), 7,90 (2d, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 2,75 (s, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 1.621-1.584, 666

**GC-EI** (70 eV):  $\text{M}^+$ . = 221.

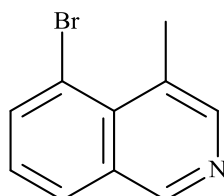


**290**

**Intermedio 299:**

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz-DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,30 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 2,95 (s, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.609-1.579



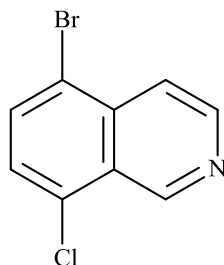
**299**

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

A una disolución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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<sub>4</sub>OH 28% hasta pH 8. El precipitado formado se filtra, se disuelve en AcOEt, la fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, 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.

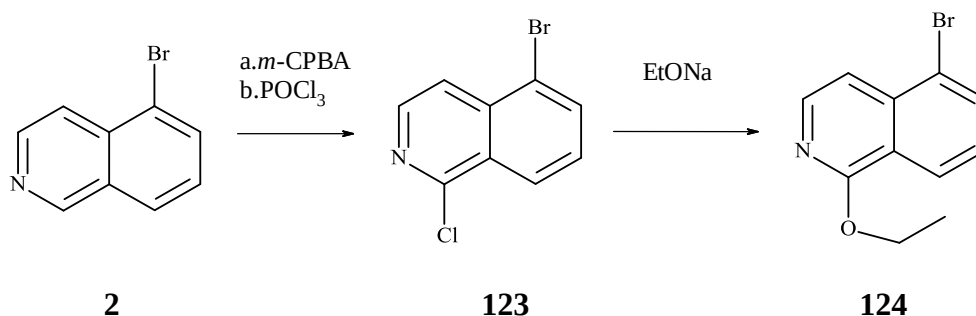
**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz-DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,60 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (d, 1H);

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.607, 1.568, 830, 631.



**754**

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



**Intermedio 123:**

5 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<sub>4</sub>. La

10 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<sub>3</sub> (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

15 de metileno. La fase orgánica se lava con precaución con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> 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 <sup>1</sup>H** (400MHz-CDCl<sub>3</sub>): δ 8,35 (2d, 2H), 8,00 (2d, 2H), 7,55 (t, 1H)

20 **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

25 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 recrystalización en acetonitrilo da lugar a la obtención del intermedio **124** (8,06 g).

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz-DMSO-d<sub>6</sub>): 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)

5 **GC-EI** (70 eV): M<sup>+</sup> = 251

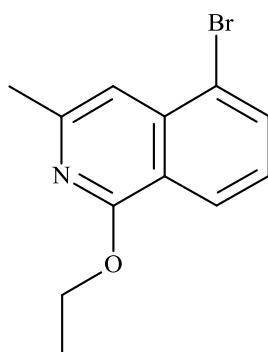
Este procedimiento se ha utilizado para preparar los intermedios **293** y **302**.

### **Intermedio 293:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz-DMSO-d<sub>6</sub>): 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)

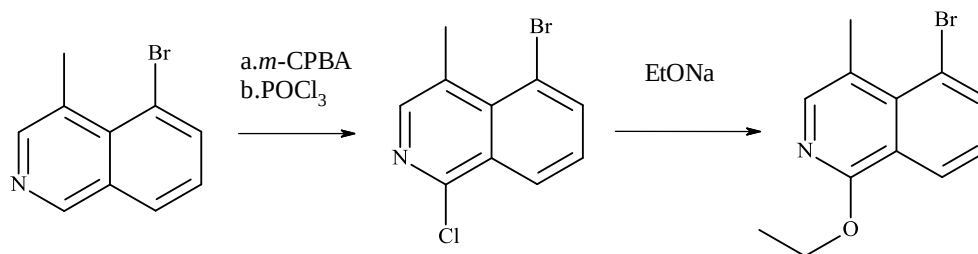
10



**293**

### **Intermedio 302:**

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



**299**

**301**

**302**

15

**Intermedio 301:**

**RMN  $^1\text{H}$**  (400/500 MHz,  $\text{dmsO-d}_6$ ):  $\delta$  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 ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 1.603.

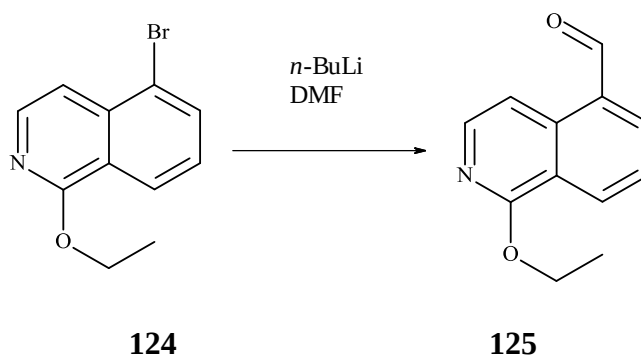
5 **GC-EI (70 eV):**  $\text{M}^+$ . = 254,9

**Intermedio 302:**

**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz-DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  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)

10 **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**:



**Intermedio 125:**

15 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  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agita 1 hora a  $-78^\circ\text{C}$ , y se canula una disolución de DMF (10 mL) en THF (30 mL) previamente enfriada a  $-70^\circ\text{C}$  sobre el medio en 5min. La mezcla de reacción

20 se agita durante 35 minutos. Adición de 73 mL de etanol, y después 73 mL de una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Vuelta a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrae con éter etílico, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  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 <sup>1</sup>H** (400MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>-1</sup>):** 1.691.

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

| Int. | Resultante de | Nomenclatura<br>Descripción analítica                                                                                                                                                                                                                                     |
|------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3    | 2             | <b>isoquinoleína-5-carbaldehído</b><br><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300MHz ; DMSO-d <sub>6</sub> ): 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)<br><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 1.693-1.679                                       |
| 294  | 293           | <b>1-etoxi-3-metil-isoquinoleína-5-carbaldehído</b><br><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400MHz ; DMSO-d <sub>6</sub> ): 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)<br><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 1.684  |
| 303  | 302           | <b>1-etoxi-4-metil-isoquinoleína-5-carbaldehído</b><br><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400MHz ; DMSO-d <sub>6</sub> ): 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)<br><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 1.677 |
| 321  | 299           | <b>4-metil-isoquinoleína-5-carbaldehído</b><br><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400MHz ; DMSO-d <sub>6</sub> ): 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           | <b>8-cloroisoquinoleína-5-carbaldehído</b><br><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400MHz ; DMSO-d <sub>6</sub> ): 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)<br><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 1.679                                        |

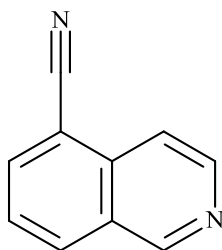
#### **Protocolo IV: Preparación del intermedio 655**

##### **Intermedio 653:**

A una disolución (desgaseada con nitrógeno) del intermedio **2** (45 g, 216 mmoles) en DMF (450 mL) se añaden  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (30 g) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (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  $\text{MgSO}_4$  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  $\text{MgSO}_4$ , y la evaporación en vacío da lugar al intermedio **653** en forma de un sólido beige (24 g).

**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz ;  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  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 ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2.226.



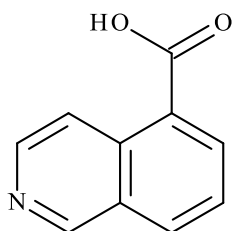
**653**

##### **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 fritas, se lava con acetona y se seca en estufa a 50°C en vacío ( $10^{-2}$  mbares). El hidrocloreto del intermedio **654** se obtiene en forma de un sólido blanco (33 g) utilizado en la etapa siguiente sin purificación suplementaria.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz ;  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,00 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,00 (m, 3H), 8,10 (t, 1H)

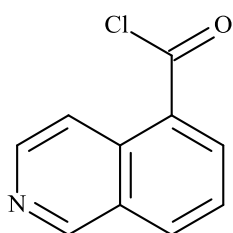
**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 1.695, 1.214



**654**

**Intermedio 655:**

5 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 hidrocloreto 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)

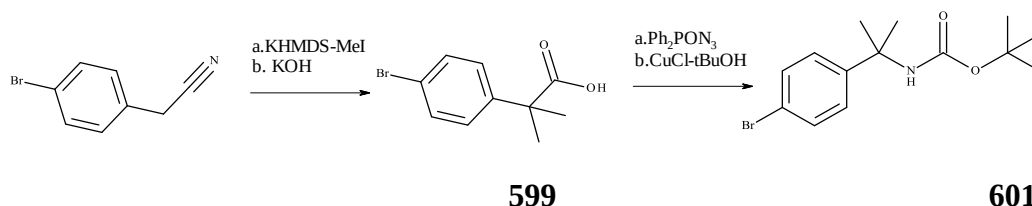


**655**

Preparación de los precursores fenilos – protocolos generales

**Protocolo V: Preparación de intermedios aminados a partir de intermedios fenilacetoni-trilos**

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



**Intermedio 599:**

Etapla 1

10 A una disolución de KHMDS (50 g) en THF (300 mL) enfriada a 0°C se añade lentamente una disolución de (4-bromofenil)acetoni-trilo 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<sub>2</sub>O, la fase orgánica se lava con una

15 disolución acuosa saturada de NaCl, se seca y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ciclohexano (60/40)). El intermedio esperado (13 g) se obtiene en forma de un sólido blanco.

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,52 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 1,75 (s, 6H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 2.237

Etapla 2

20 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 fritta y se seca en vacío. El intermedio **599** (5,3 g) se obtiene en la forma de un sólido blanco.

25

**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,00-8,00 (1H), 7,75 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 1,60 (s, 6H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.347-2.235, 1.697

### **Intermedio 601:**

#### Etapa 1

- 5 A una disolución del intermedio **599** (2,6 g, 10,7mmoles) en tolueno (60 mL) se añaden  $\text{NEt}_3$  (1,6 mL) y  $\text{PhO}_2\text{PON}_3$  (2,3 mL). El medio resultante se calienta a reflujo 20 horas. Después de volver a temperatura ambiente, se añade una disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  saturada. La fase orgánica se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se lava con una disolución acuosa de  $\text{NaCl}$  saturada, se seca y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Ciclohexano}$  (50/50)). El intermedio esperado (1,8 g) se obtiene en forma de un aceite incoloro.
- 10

**RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,50 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 1,70 (s, 6H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2.248

#### Etapa 2

- 15 A una mezcla de *terc*-butanol (3,5 mL) y de  $\text{CuCl}$  (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  $\text{Et}_2\text{O}$ . La fase orgánica se lava con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$ , se seca y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (100/0 a 20 95/5)). El intermedio **601** (1,2 g) se obtiene en la forma de un sólido blanco.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,45 (d, 2H); 7,30 (d, 2H) ; 4,90 (m, 1H) ; 1,60 (s, 6H) ; 1,35 (s ancho, 9H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.265; 1.698

- 25 **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):

## 10

15

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.479-3.392;

## 20

Se ponen en disolución yoduro (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  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  hasta la decoloración del medio de reacción. La fase acuosa se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  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.

5 **RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,72 (d, 2H)  
**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.080

#### **Intermedio 156:**

##### **4-bromo-3,5-difluorobenzonitrilo**

10 A una disolución del intermedio **155** (10 g, 31 mmoles) en trietilamina (63 mL), se añaden  $\text{TMSCN}$  (6,2 mL), y después  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (1,8 g). La mezcla de reacción se lleva a  $80^\circ\text{C}$ , se añaden de nuevo 1,8 g de  $\text{Pd(PPh}_3)_4$ . 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  $\text{HCl}$  1N, y después una disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ . La evaporación bajo presión reducida da lugar a la obtención de 19 g de  
15 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  $^1\text{H}$**  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,98 (m, 2H)  
**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2.236, 1.032; **GC-EI** (70 eV): 216,9

#### 20 **Intermedio 158:**

##### Etapa 1

A una disolución del intermedio **156** (13,6 g, 62 mmoles) en éter etílico (330 mL) se añade  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  (3M en  $\text{Et}_2\text{O}$ ) (65 mL, 195 mmoles). La mezcla se agita 35 minutos a temperatura ambiente y se añade  $\text{Ti(OiPr)}_4$  (19 mL, 64 mmoles). La mezcla de reacción se  
25 agita la noche a temperatura ambiente y se trata con precaución con una disolución acuosa de  $\text{NaOH}$  20% (50 mL). La mezcla se decantó en presencia de  $\text{AcOEt}$  y de una disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , la fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$  (100/0 a 95/05)). El intermedio **157** esperado (6,2 g) se obtiene en forma de un aceite.

30 **RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,41 (d, 2H), 2,0 (s ancho, 2H), 1,34 (s, 6H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.375-3.288, 1.021.

### Etapla 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).

5 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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ciclohexano (50/50 a 100/0). El intermedio **158** (4,3 g) se obtiene en forma de un sólido amorfo.

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,13 (d, 2H) ; 6,85 (m, 1H) ; 1,50 (s, 6H) ; 1,30 (s, 9H)

10 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 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:**

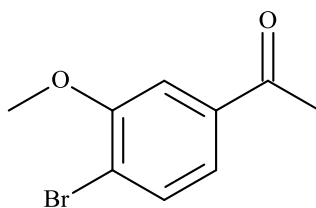
15 A una mezcla de 4-bromo-3-metoxianilina comercial (10,2 g, 50,6 mmoles) en HCl<sub>cc</sub>/H<sub>2</sub>O (11/25 mL) previamente enfriada a -5°C se añade por partes NaNO<sub>2</sub> (3,48 g). El medio de reacción se agita 1h a 0°C, antes de transferirlo sobre una mezcla de acetaldoxima (6,02 g), de CuSO<sub>4</sub> (2,52 g), de AcONa.3H<sub>2</sub>O (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

20 con heptano, la fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. 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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ciclohexano (50/50 a 90/10)). El intermedio **681** (5,9 g) se obtiene en forma de un sólido amorfo.

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz ; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,55 (d, 1H) ; 7,50 (d, 1H) ; 7,40 (dd, 1H) ; 3,95 (s, 3H) ;

25 2,60 (s, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.681



681

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

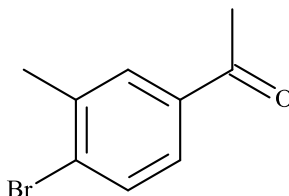
5 A título de ejemplo se describe a continuación la síntesis del intermedio **9**:

**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<sub>4</sub> y se concentran bajo presión reducida. Se obtienen 4,5 g del intermedio **9** en forma de un aceite marrón.

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,80 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,45 (s, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.681



9

20 **Protocolo IX: Obtención de las cetonas por reacción de Weinreb**

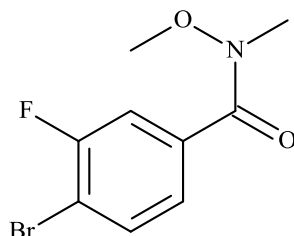
A título de ejemplo se describe a continuación la síntesis del intermedio **37**:

**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 hidrocloreuro 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<sub>4</sub> y se concentra en vacío. El intermedio **36** se obtiene en forma de un sólido (5,4 g).

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,85 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,29 (s, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.657



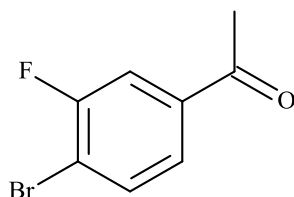
**36**

**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<sub>4</sub> y se concentra en vacío. El intermedio **37** se obtiene en forma de un sólido (3,6 g).

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz ; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,7-7,6 (m, 3H), 2,58 (s, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.679



**37**

### **Protocolo X: Obtención de las cetonas por reacción de Stille**

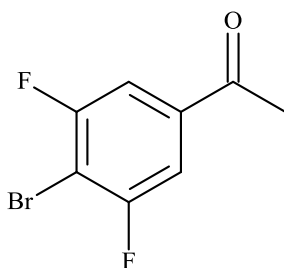
A título de ejemplo se describe a continuación la síntesis del compuesto **61**:

#### **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  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (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  $\text{Et}_2\text{O}$ . La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , 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  $\text{Et}_2\text{O}$ , la fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . 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  $^1\text{H}$**  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,50 (d, 2H), 2,60 (s, 3H)

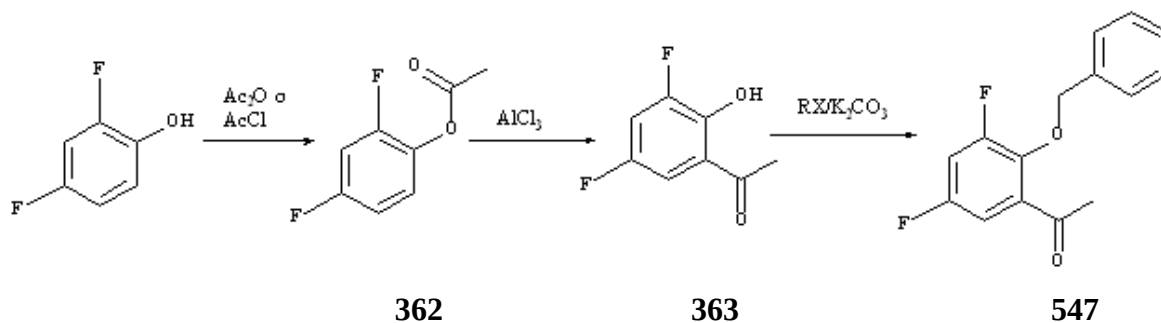
**IR ( $\text{cm}^{-1}$ )**: 1.694



**61**

### **Protocolo XI: Obtención de las cetonas por reorganización de Fries**

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



#### 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<sub>3</sub> y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. 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 <sup>1</sup>H** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,10 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 2,30 (s, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.770

#### Intermedio 363:

Una mezcla del intermedio **362** (2 g, 11,6 mmoles) y de AlCl<sub>3</sub> (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 <sup>1</sup>H** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,00 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 2,65 (s, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.651

#### Intermedio 547:

A una disolución del intermedio **363** (15 g, 87 mmoles) en acetona (150 mL) se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24 g) y después bromuro de bencilo (10,8 mL, 91 mmoles). La mezcla se agita a

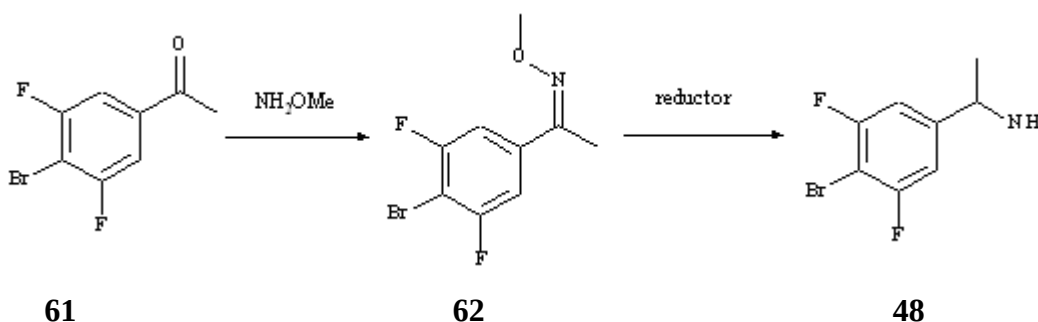
temperatura ambiente durante 24 horas. Las sales se filtran y el filtrado se evapora. El residuo se recoge con Et<sub>2</sub>O y se lava con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl. Después de secar sobre MgSO<sub>4</sub>, la evaporación bajo presión reducida da lugar a la obtención del intermedio **547** en forma de un aceite (22,5 g).

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,40 (m, 5H), 7,15 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,50 (s, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.687

### **Protocolo XII: Transformación de las cetonas en aminas racémicas**

A título de ejemplo se describe a continuación la síntesis del intermedio **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 hidrocloreuro 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<sub>4</sub>. 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<sup>-1</sup>):** 1.025

#### **Intermedio 48:**

A temperatura ambiente, se añaden 210 mL (210 mmoles, 2 eq.) de una disolución de BH<sub>3</sub>.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 <sup>1</sup>H** (400MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,65 (m, 3H), 7,53 (d, 2H), 4,46 (cuad, 1H), 1,51 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 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**:

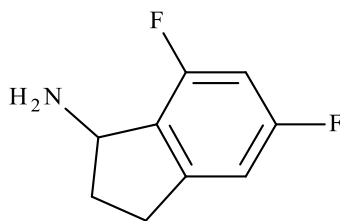
**Intermedio 341:**

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 <sup>1</sup>H** (300MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>): 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 <sup>19</sup>F:** -107,6, -110,8 (cuad y dd, 2F)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.380-2.500



**341**

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

- 5 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:**

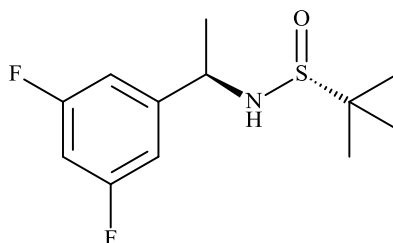
A una disolución de 1-(3,5-difluorofenil)etanona comercial (20 g, 120 mmoles) en THF  
 10 (332 mL) se añaden sucesivamente Ti(OEt)<sub>4</sub> (34 mL, 163 mmoles) y (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (14,5 g, 119 mmoles). El medio se calienta 24 horas a 70°C. El medio enfriado a -40°C se transfiere por canulación sobre una suspensión de NaBH<sub>4</sub> (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  
 15 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<sub>4</sub>. 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.

20 **RMN <sup>1</sup>H** (400MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>-1</sup>):** 3.146, 1.043

**GC-EI** (70 eV): M<sup>+</sup>= 261,1

Pureza diastereoisomérica: de>99%



286

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

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

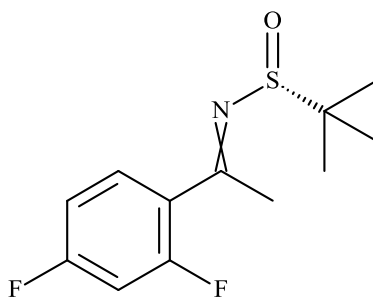
**Intermedio 330:**

- 10 A una disolución de 1-(2,4-difluorofenil)etanona comercial (4 g, 25,6 mmoles) en 80 mL de THF se añaden sucesivamente  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (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<sup>®</sup>, se lava 2 veces con 80 mL de acetato de etilo. El filtrado se decanta, la fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se purifica por
- 15 cromatografía flash en sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  : 95/5). El intermedio **330** (5,2 g) se obtiene en la forma de un líquido amarillo.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,80 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,20 (s, 9H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 1.603, 1.080

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



**330**

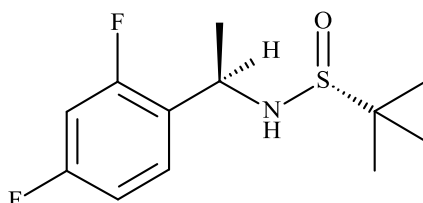
**Intermedio 331:**

A una disolución del intermedio **330** (2,5 g, 9,64 mmoles) en 50 mL de THF y enfriada a  
5 -60°C se añade NaBH<sub>4</sub> (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<sub>4</sub>. El residuo se purifica por  
10 cromatografía flash en sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt : 80/20). El intermedio **331** se  
obtiene (1,85 g) en la forma de un sólido blanco cristalino.

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>-1</sup>):** 3.243, 1.603, 853, 814

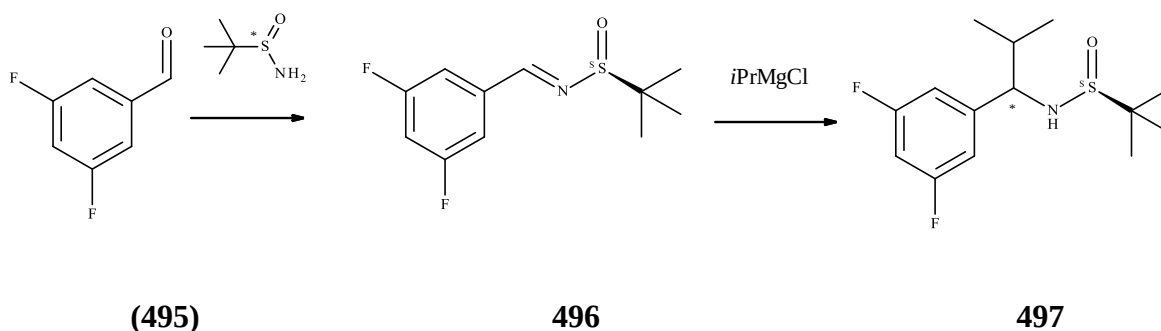
Pureza diastereoisomérica: de>99%



**331**

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

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



#### Intermedio 496:

A una disolución de (S)-(-)-2-metilpropano-2-sulfonamida (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<sub>4</sub>Cl. 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<sub>4</sub>, se filtra y se concentra en vacío. El intermedio **496** (74,5 g) se obtiene en la forma de un aceite que cristaliza.

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,58 (s, 1H), 7,70 (d ancho, 2H), 7,50 (t, 1H), 1,25 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 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<sub>4</sub>Cl. El medio se decanta en presencia de éter etílico, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Una cromatografía en sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 99/1 a 85/15) da lugar a la obtención del intermedio **497** (2,7 g) en forma de un aceite.

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>-1</sup>):** 3.189, 1.116, 1.040

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

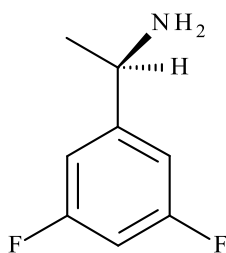
El auxiliar quiral se ha escindido en medio ácido según el protocolo siguiente:

#### **Intermedio 287:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,68 (s ancho, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 4,45 (cuad, 1H), 1,50 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 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 hidrocloreuros, 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**:

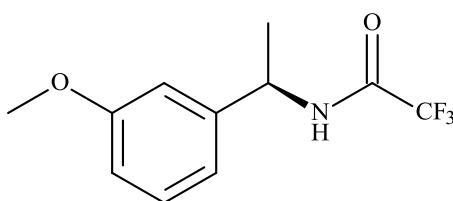
#### **Intermedio 17:**

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<sub>4</sub>. 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 <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 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)

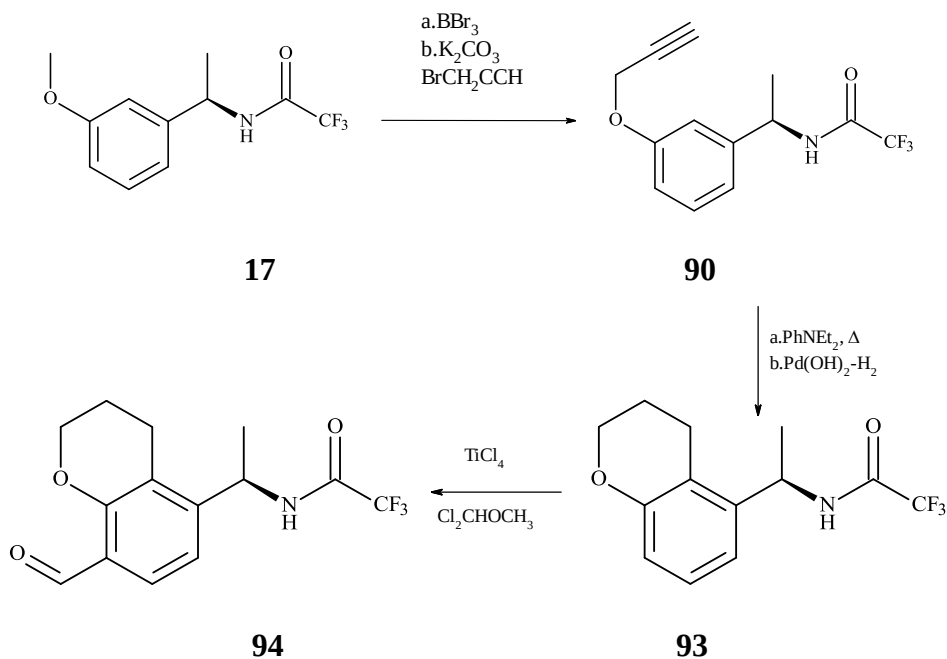
**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.293, 1.696, 1.612, 1.588



**17**

### **Protocolo XVII**

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



**94**

**93**

**Intermedio 90:**

A una disolución del intermedio **17** (65 g, 262 mmoles) en cloruro de metileno (800 mL) a  $-70^{\circ}\text{C}$ , se añade lentamente una disolución de  $\text{BBr}_3$  (1M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (480 mL, 480 mmoles,). La mezcla se lleva a temperatura ambiente durante una duración de 2 horas.

5 Después de control por HPLC, el medio de reacción se enfría a  $-70^{\circ}\text{C}$  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  $\text{MgSO}_4$ . La evaporación bajo presión reducida da lugar a la obtención del  
10 intermedio **90** (64 g) en la forma de un sólido beige que se utiliza sin tratamiento suplementario en la etapa siguiente.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  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 ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.298, 1.702, 1.153

15 **Intermedio 93:**

Etapas 1

A una disolución del intermedio **90** (21 g, 90 mmoles) en DMF (450 mL) se añaden  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (15 g, 108 mmoles) y después bromuro de propargilo (11 mL, 98 mmoles). La mezcla se agita a  $60^{\circ}\text{C}$  durante 4 horas. Después de control por HPLC, el medio de reacción enfriado  
20 a temperatura ambiente se vierte sobre una mezcla de agua/hielo (1L/1 kg). El sólido se filtra sobre fritas, 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  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  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)

25 **IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.301, 1.693, 1.158

Etapas 2

Una suspensión del intermedio obtenido anteriormente (5 g, 11 mmoles, 1eq) en dietilanolamina (7 mL) se calienta en horno microondas (CEM, DISCOVER, modo estándar)  
30 40 minutos a  $210^{\circ}\text{C}$ . El medio de reacción se vierte sobre una mezcla agua/hielo/ $\text{AcOEt}$

(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<sub>4</sub>. 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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/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 <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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<sup>-1</sup>):** 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)<sub>2</sub> (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 <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>-1</sup>):** 3.276, 1.691, 1.181

**Intermedio 94:**

**2,2,2-trifluoro-N-[(1R)-1-(8-formil-3,4-dihidro-2H-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<sub>4</sub> (1,8 mL, 16 mmoles) y después Cl<sub>2</sub>CHOMe (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<sub>4</sub>. La evaporación bajo presión

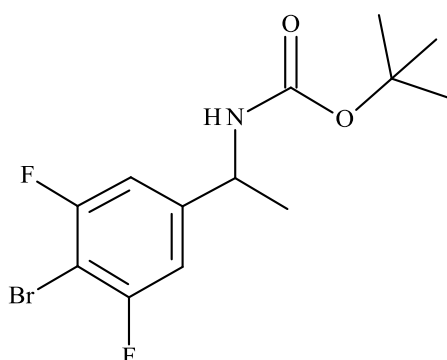
reducida da lugar a la obtención de un aceite que se cromatografía en gel de sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (97/3)). El intermedio **94** (0,9 g) se obtiene en forma de un aceite.

**RMN <sup>1</sup>H** (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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)

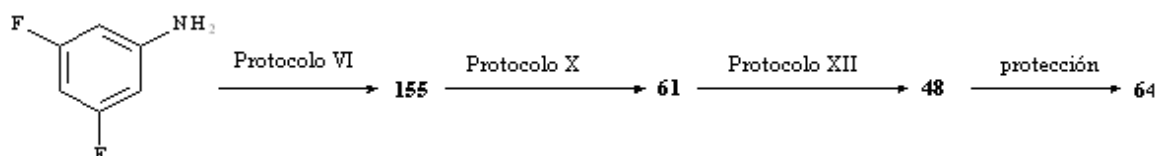
**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.303, 1.716, 1.660

### 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 <sup>1</sup>H** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,90 (d, 2H), 4,70 (2m, 2H), 1,40 (m y d, 12H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 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 270 nm) para proporcionar los intermedios **145** (4 g) y **146** (4 g).

#### Intermedio 145:

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

**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ): 7,45 (d ancho, 1H), 7,20 (d, 2H), 4,65 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ )**: 3.368, 1.678

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

**Intermedio 146:**

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

**RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ): 7,14 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,32 (d, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ )**: 3.366, 1.678

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

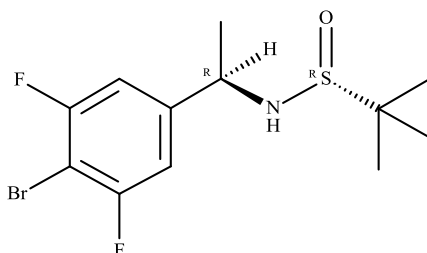
Los intermedios **145** y **146** pueden obtenerse igualmente respectivamente a partir de los intermedios **166** y **161** utilizando las condiciones del **protocolo XV**.

**Intermedio 166:**

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

LC/MS :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  medido 339

pureza química 85%.



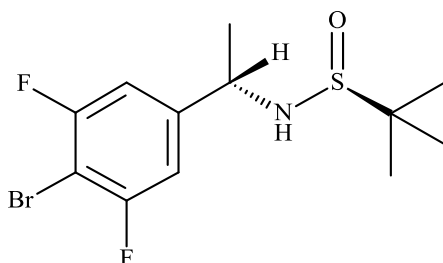
**166**

**Intermedio 161:**

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

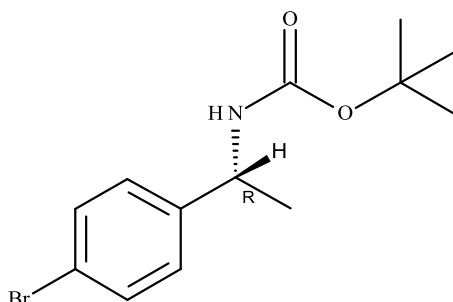
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,34 (d, 2H), 5,81 (d, 1H), 4,41 (quint, 1H), 1,38 (d, 3H), 1,12 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.174



**161**

### Intermedio 5:



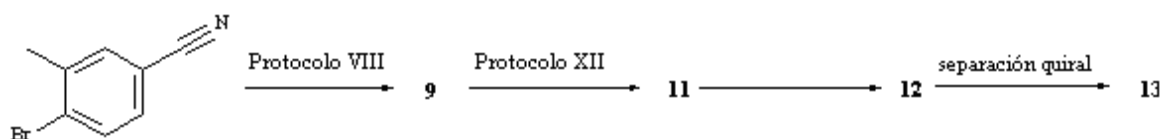
**5**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>-1</sup>):** 3.373, 1.681.

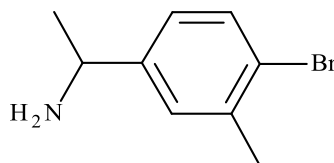
### Intermedios 13 y 313:



### Intermedio 11:

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 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)



5

**11**

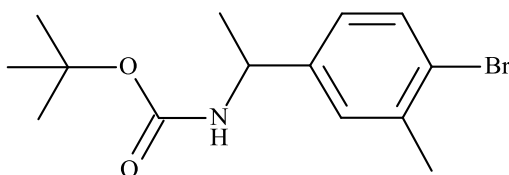
**Intermedio 12:**

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  
10 añade una disolución acuosa de HCl 1N. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, 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 <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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)

15

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 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)  
20 para dar lugar a los enantiómeros **313** (48 g) y **13** (57 g).

**Intermedio 313:**

**α<sub>D</sub>** (589nm) = - 69,9 (c = 0,010 g/mL, MeOH) a 20°C

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

**Intermedio 13:**

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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)

5 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.374, 1.684

**α<sub>D</sub>** (589nm) = + 71,80 (c = 0,010 g/mL, MeOH) a 20°C

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

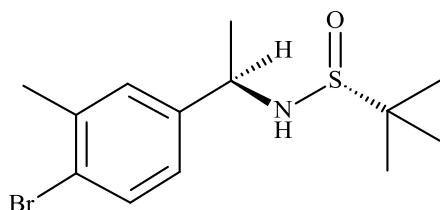
El intermedio **13** puede obtenerse igualmente a partir del intermedio **459** utilizando las condiciones del **protocolo XV**.

10 **Intermedio 459:**

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

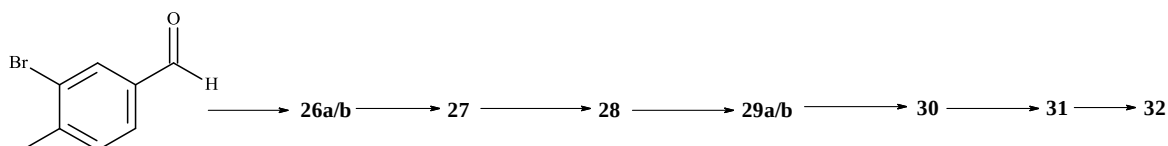
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,60 (d, 1H), 4,30 (quint, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)

15 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.207, 1.052



**459**

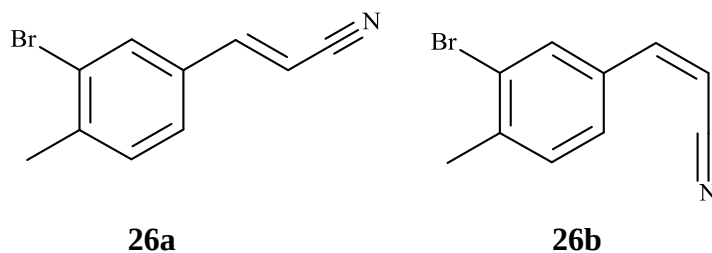
**Intermedio 32:**



20 **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)<sub>2</sub>POCH<sub>2</sub>CN (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.

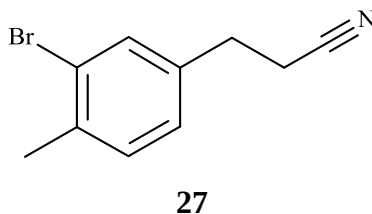


**Intermedio 27:**

A una disolución de los intermedios **26a/b** (75 g, 338 mmoles) en isopropanol (1 L) se añade NaBH<sub>4</sub> (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<sub>4</sub> 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 <sup>1</sup>H** (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub>): 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<sup>-1</sup>):** 2.247, 1.040.

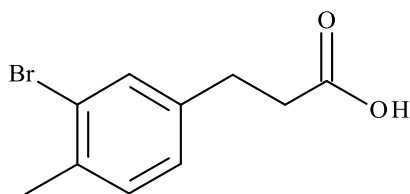


**Intermedio 28:**

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

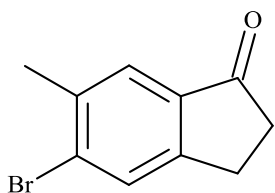
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub>): δ 11,0 (m, 1H); 7,40 (d, 1H) ; 7,15 (d, 1H) ; 7,00 (dd, 1H) ;  
5 2,90 (t, 2H) ; 2,65 (t, 2H) ; 2,35 (s, 3H).

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.400, 2.100, 1.697.

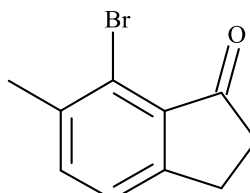


**28**

**Intermedios 29a/b:** A una mezcla de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (14 g, 100 mmoles) y de ácido metano  
10 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<sub>4</sub>, y se concentra en vacío. El  
15 residuo se concreta en éter isopropílico. La mezcla de intermedios **29a/b** (5 g) obtenida se  
aplica en la etapa siguiente.



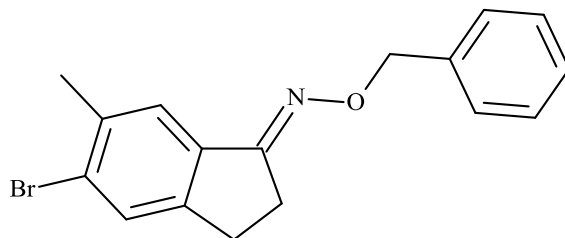
**29a**



**29b**

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

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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).

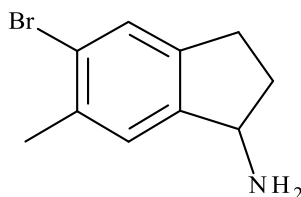


**30**

5 **Intermedio 31:**

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

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ): 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)



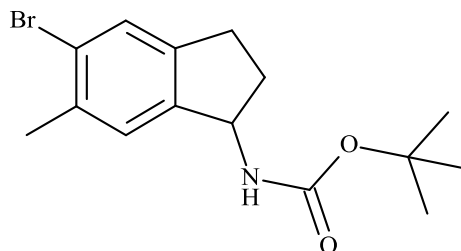
**31**

**Intermedio 32:**

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

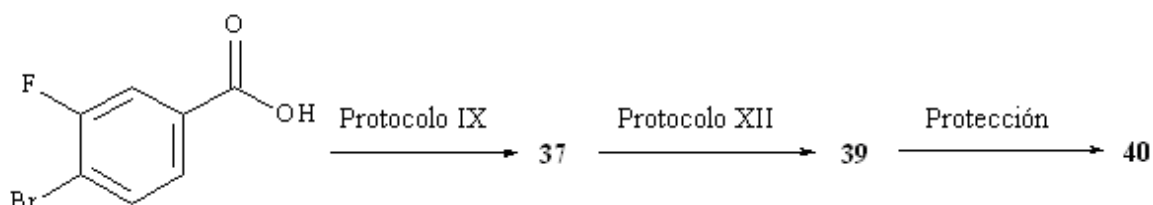
15 **RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,40 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,10 (cuad, 1H), 4,70 (d ancho, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,50 (s, 9H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.299, 1.674



**32**

**Intermedio 40:**



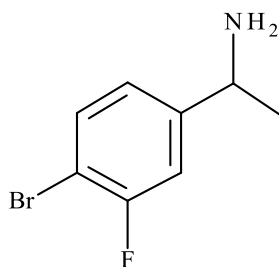
La síntesis del intermedio **37** se describe a título de ejemplo para el **protocolo IX**.

**Intermedio 39:**

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

**RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ): 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 ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.372, 3.288



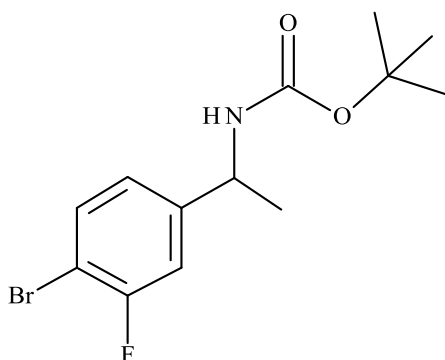
**39**

**Intermedio 40:**

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

**RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  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 ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.365, 1.678



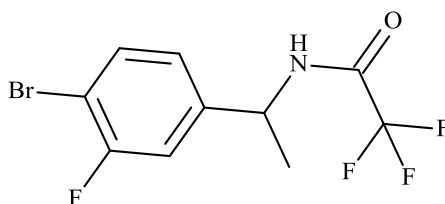
**40**

**Intermedio 676:**

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

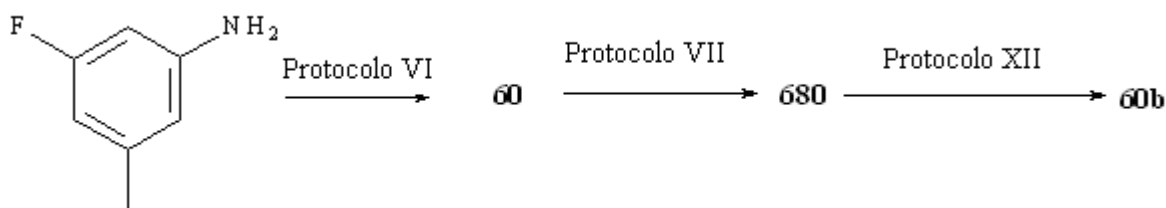
5 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,80 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,00 (quint, 1H), 1,45 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.267, 1.702, 1.556, 1.205, 1.146



**676**

10 **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**)

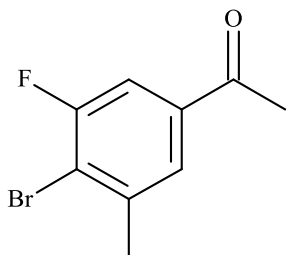
15

**Intermedio 680:**

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

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,60 (dd, 1H); 7,50 (dd, 1H) ; 2,60 (s, 3H) ; 2,50 (s ancho, 3H)

5 **IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 1.687



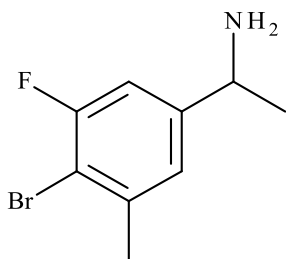
**680**

**Intermedio 60b:**

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

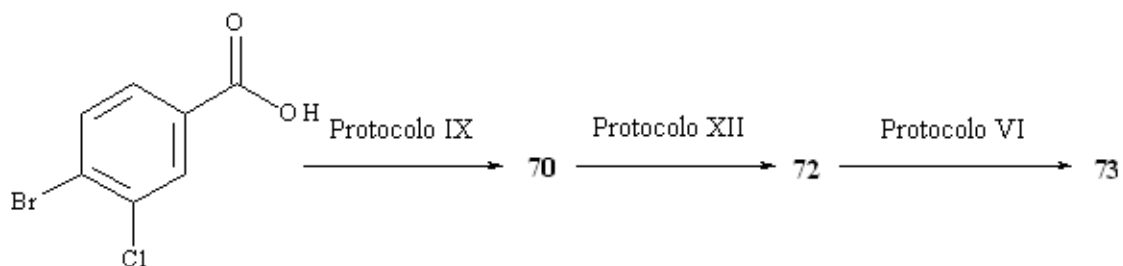
10 **RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz ;  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7,20 (m, 2H), 3,90 (cuad, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,20 (d, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.650-3.030



**60b**

15 **Intermedio 73:**

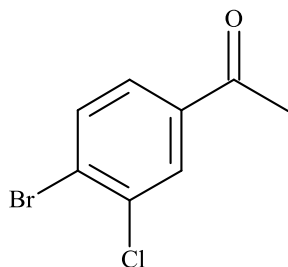


**Intermedio 70:**

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

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,00 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 2,60 (s, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 1.680



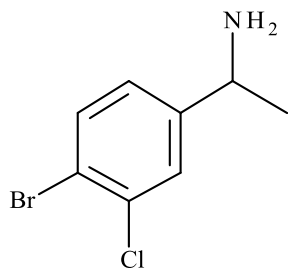
**70**

**Intermedio 72:**

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

**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ): 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 ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.650, 3.000



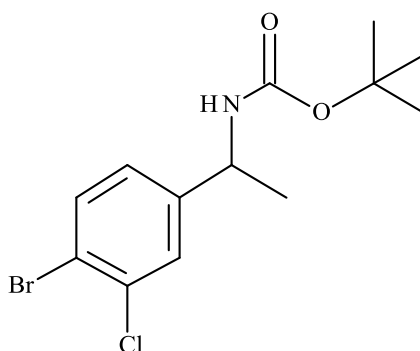
**72**

**Intermedio 73:**

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

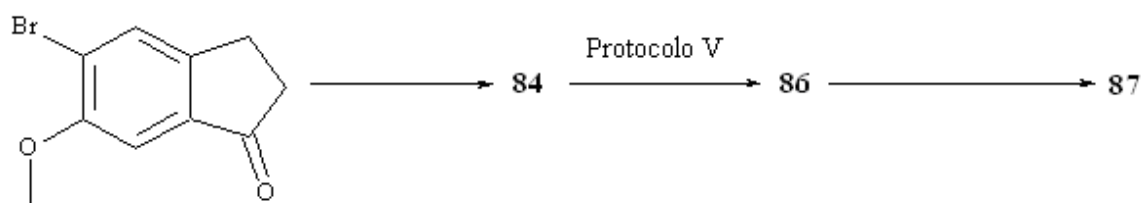
**RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,55 (d, 1H), 7,40 (sd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,70 (m, 2H), 1,40 (m, 12H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.365, 1.681



**73**

**Intermedio 87:**



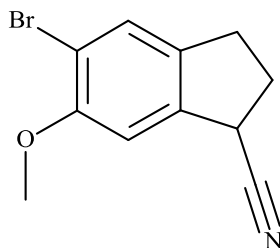
**5 Intermedio 84:**

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<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>POCHN (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<sub>4</sub>, y se concentra en vacío. El residuo se recoge con tolueno (100 mL) y se trata con BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (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<sub>4</sub>, 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<sub>4</sub> (4,7 g, 124 mmoles) en THF (100 mL), esta adición es exotérmica (T<sub>max</sub> 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<sub>2</sub>O (250 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se extrae, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentra en vacío. El

residuo se purifica por cromatografía en sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ciclohexano 50/50). El intermedio **84** (3 g) se obtiene en forma de un sólido amarillo.

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>): 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)

5 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 2.238

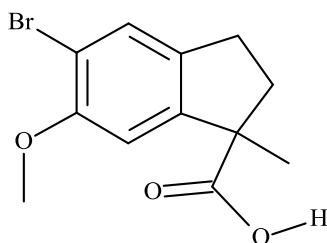


**84**

**Intermedio 86:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : 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**

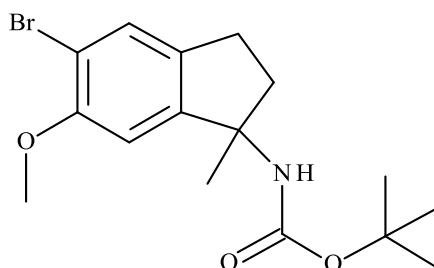
15 **Intermedio 87:**

A una disolución de *t*BuOH (18,3 mL) y de Boc<sub>2</sub>O (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<sub>3</sub> (1,13 mL, 8 mmoles) y PhO<sub>2</sub>PON<sub>3</sub> (1,75 mL). La mezcla se calienta a 90°C durante 3 días y se concentra en vacío.

20 El residuo se purifica por cromatografía en sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100%) para proporcionar el intermedio **87** (1,5 g).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>): 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)

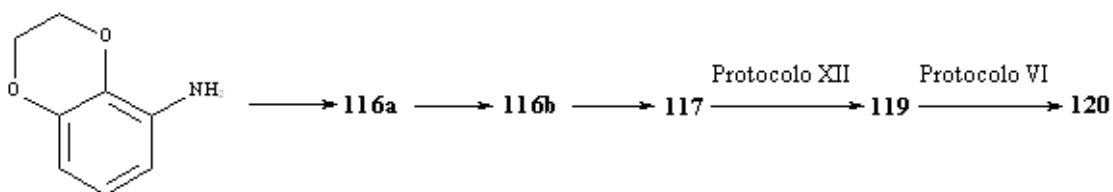
**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.356, 1.694



**87**

5

**Intermedio 120:**

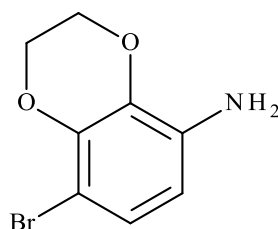


**Intermedio 116a:**

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<sub>4</sub>, y se concentra en vacío. El intermedio **116a** se obtiene en forma de un sólido violeta (30 g).

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,78 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,25 (m, 4H), 4,90 (s, 2H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.480



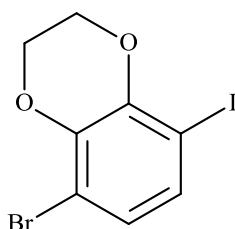
**116a**

**Intermedio 116b:**

A una mezcla del intermedio **116a** (7 g, 30 mmoles) en agua (20 mL) se añade HCl<sub>cc</sub> (20 mL), la mezcla resultante se enfría a 0°C y una disolución de NaNO<sub>2</sub> (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<sub>4</sub>, 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 <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,25 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,40 (s, 4H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.734



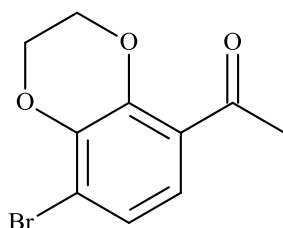
**116b**

**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<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (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<sub>2</sub>O, la fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. 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 <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>-1</sup>):** 1.664

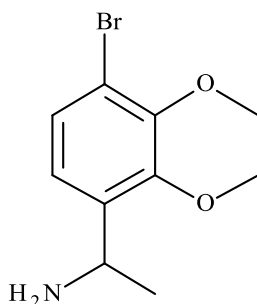


**117**

**Intermedio 119:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>): 7,08 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,30 (m, 4H), 4,20 (cuad, 1H), 1,20 (d, 3H)



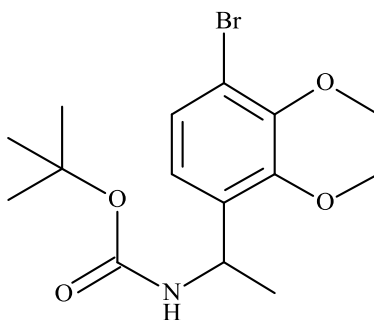
**119**

**Intermedio 120:**

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

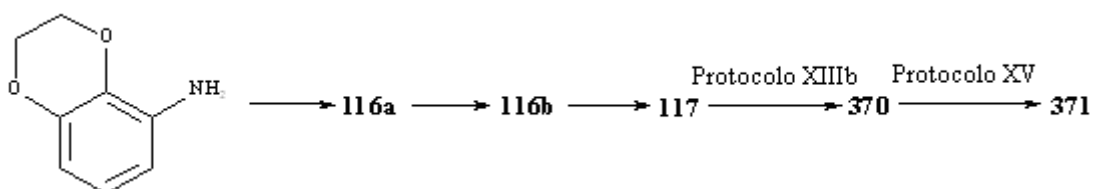
**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,33 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 1,35 (s, 9H), 1,20 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.368, 1.684



**120**

**Intermedio 371:**

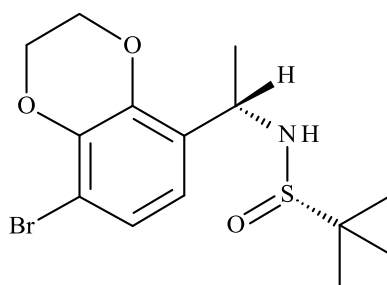


**5 Intermedio 370:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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)

**10 IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.500, 3.000, 1.056



**370**

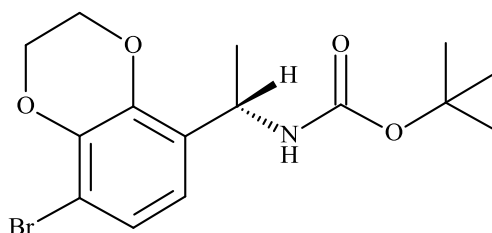
**Intermedio 371:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>-1</sup>):** 3.260, 1.695, 1.676

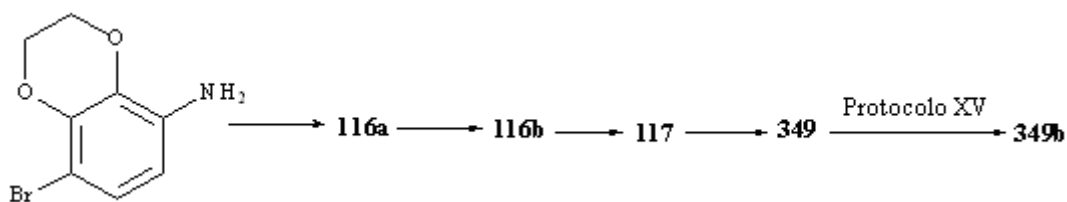
**Exceso enantiomérico** > 99%



5

**371**

**Intermedio 349b:**



**Intermedio 349:**

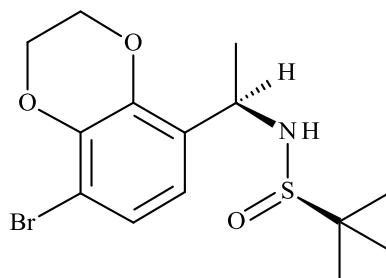
- 10 A una disolución del intermedio **117** (10,7 g, 41 mmoles) en 160 mL de THF se añaden sucesivamente Ti(OEt)<sub>4</sub> (30 mL, 143 mmoles) y (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (5 g, 41 mmoles). El medio se calienta 48 horas a 55°C. El medio enfriado a -40°C se transfiere por canulación sobre una suspensión de NaBH<sub>4</sub> (3,1 g; 82 mmoles) en 46 mL de THF. El medio de reacción a temperatura ambiente, se trata con precaución con metanol,
- 15 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<sub>4</sub>. 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
- 20 diastereoisómero **349** (7 g) se aísla en la forma de un sólido blanco.

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>-1</sup>):** 3.265, 1.057

**GC-EI (70 eV):** M<sup>+</sup>= 361

Pureza diastereoisomérica: de>99%



5

**349**

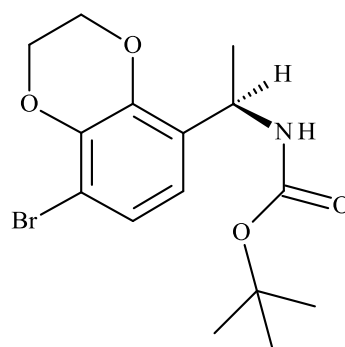
**Intermedio 349b:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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)

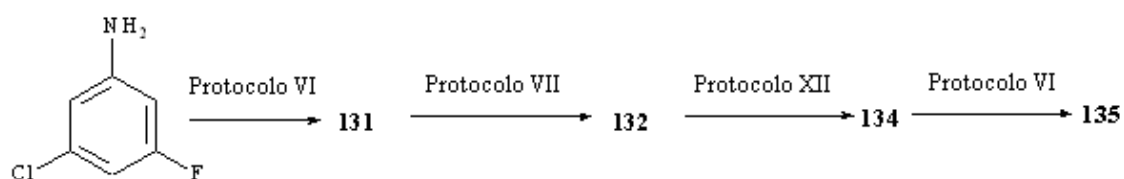
10

**Exceso enantiomérico** > 99%



**349b**

**Intermedio 135:**



**Intermedio 131**

**4-bromo-3-cloro-5-fluoroanilina**

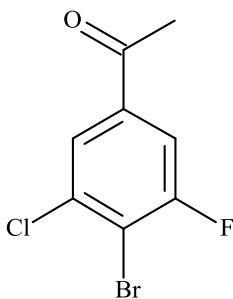
Obtenido por bromación de la 3-cloro-5-fluoroanilina comercial según el protocolo descrito para el intermedio **67** (**protocolo VI**)

5 **Intermedio 132:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,85(s, 1H), 7,60 (d, 1H), 2,60 (s,3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.692, 1.206.



10

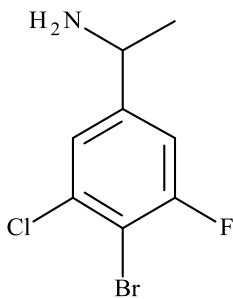
**132**

**Intermedio 134:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz ; CDCl<sub>3</sub>): 7,30 (s, 1H), 7,05(d, 1H) 4,10 (cuad, 1H); 1,35 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.600, 2.500



15

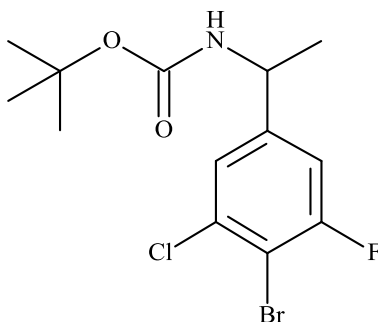
**134**

**Intermedio 135:**

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

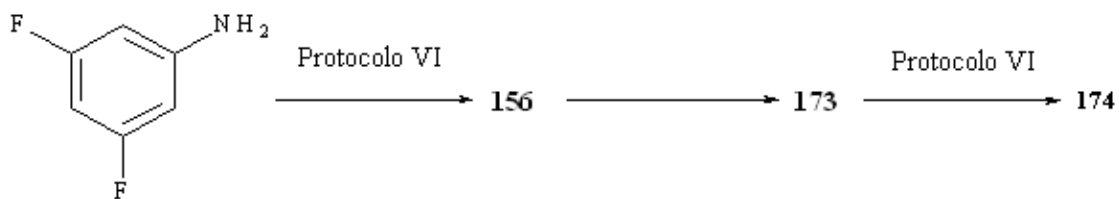
**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,20 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,75 (s ancho, 1H), 4,70 (m, 1H), 1,40 (s y d, 12H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.367, 1.682, 1.163



**135**

**Intermedio 174:**

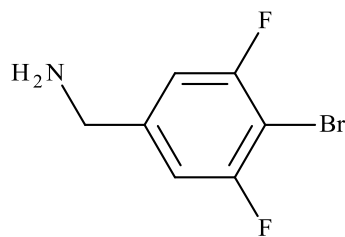


**Intermedio 173:**

El intermedio **173** se ha preparado por reducción con BH<sub>3</sub>.THF del intermedio **156** (4-bromo-3,5-difluorobenzonitrilo).

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,60 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 4,05 (s, 2H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.450-2.400.



**173**

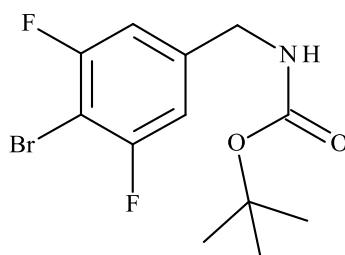
**Intermedio 174:**

Obtenido por protección del intermedio **173** según el protocolo descrito para el intermedio

5 **158 (protocolo VI)**

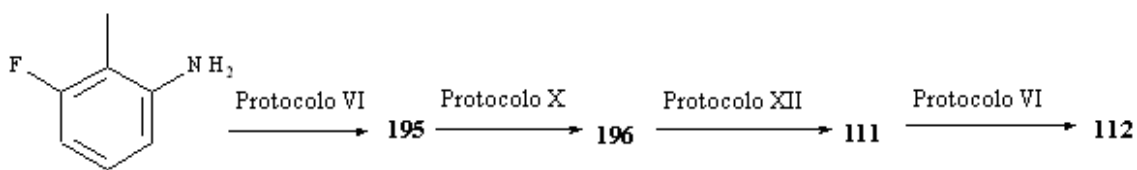
**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,50 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 4,10 (d, 2H), 1,40 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.323, 1.681



**174**

10 **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

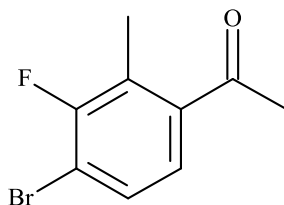
15 el intermedio **155 (protocolo VI)**

**Intermedio 196:**

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

**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,45 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 1.684



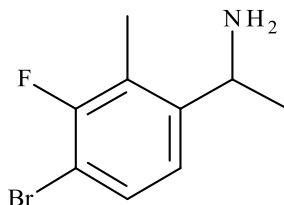
**196**

**Intermedio 111:**

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

**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ): 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 ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.750, 2.900



**111**

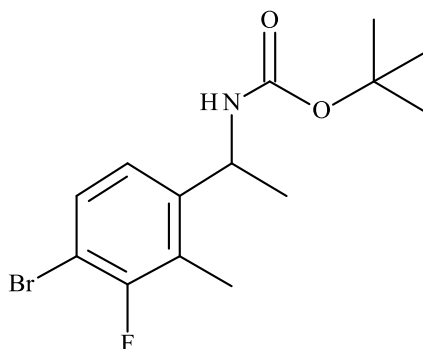
**Intermedio 112:**

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

**RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,50 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,75 (quint, 1H), 2,25 (m, 3H), 1,35 (m, 9H), 1,25 (d, 3H)

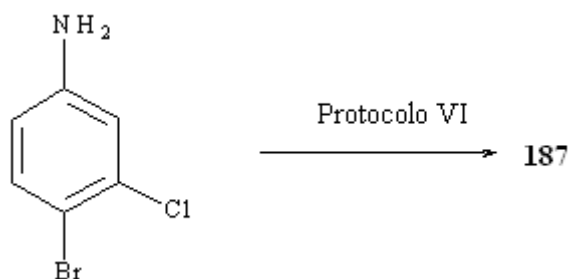
**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.301, 1.690-1.664

-71-

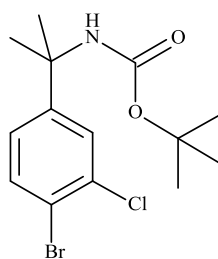


**112**

**Intermedio 187:**

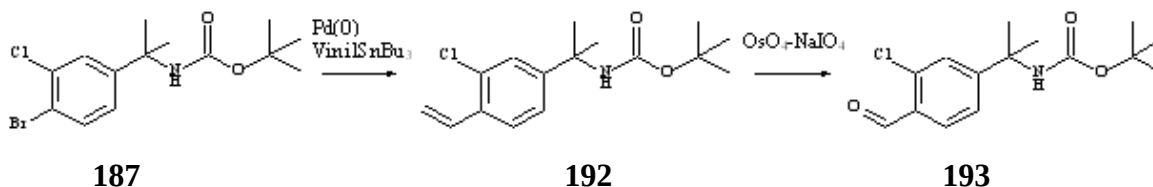


- 5 Obtenido a partir de la 4-bromo-3-cloroanilina comercial según el **protocolo VI**  
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz ; DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  7,70 (d, 1H) ; 7,50 (d, 1H) ; 7,30 (s, 1H) ; 7,20 (dd, 1H) ; 1,45 (s, 6H) ; 1,30 (s, 9H)  
**IR ( $\text{cm}^{-1}$ )**: 3.264-2.972; 1698.



**187**

**Intermedio 193:**



**Intermedio 192:**

- 5 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<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (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
- 10 disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100%)). El intermedio **192** (4,7 g) se obtiene en forma de un sólido amarillo.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)

- 15 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.327, 1.689

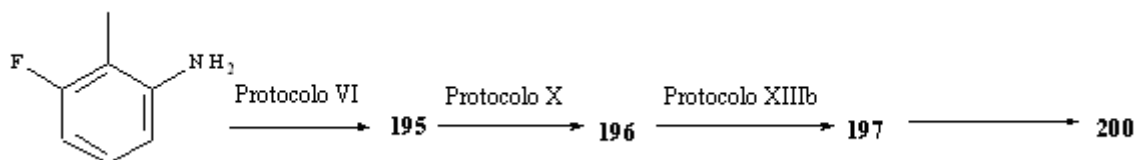
**Intermedio 193:**

- A una mezcla del intermedio **192** (4,7 g, 15 mmoles) en dioxano (95 mL) y de agua (5 mL) se añaden OsO<sub>4</sub> (2,5% en peso en butanol) (3,2 g) 2,6-lutidina (3,7 g, 31 mmoles) y NaIO<sub>4</sub> (13,6 g, 63 mmoles). La mezcla de reacción se agita 1h a temperatura ambiente. Después
- 20 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<sub>4</sub> y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice utilizando un eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100). El intermedio **193** (4,2 g) se obtiene en forma de un aceite incoloro.

- 25 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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<sup>-1</sup>):** 3.350, 1.688193

**Intermedio 200:**



**Intermedio 195:**

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

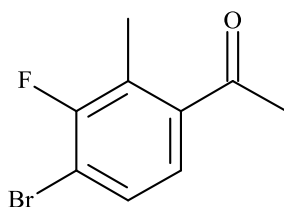
- 5 Obtenido a partir de la 3-fluoro-2-metilanilina comercial según el protocolo descrito para el intermedio **155** (**protocolo VI**)

**Intermedio 196:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,45 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)

- 10 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.684



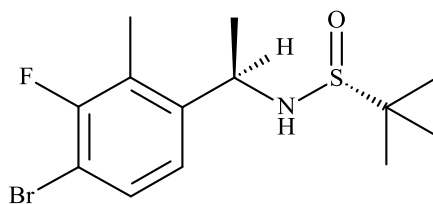
**196**

**Intermedio 197:**

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

- 15 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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<sup>-1</sup>):** 3.378, 3.290, 1.620



**197**

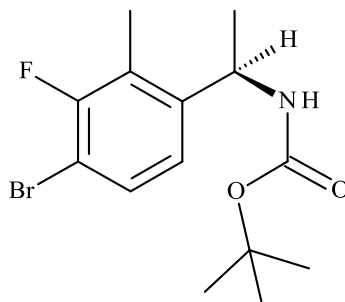
**Intermedio 200:**

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

5 **RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  7,50 (2m, 2H), 7,10 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,25 (d, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,25 (d, 3H)

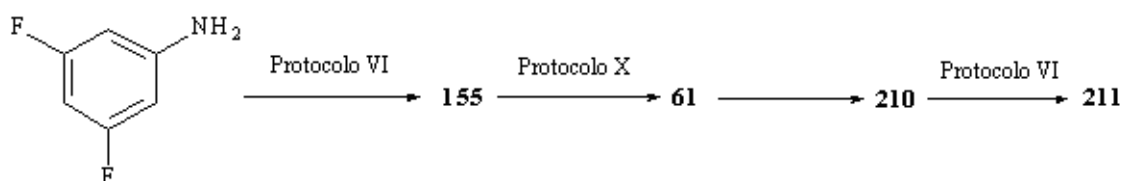
**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.373, 1.681

**Exceso enantiomérico** > 99%



**200**

**Intermedio 211:**



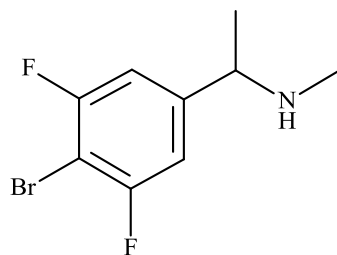
**Intermedio 210:**

15 A una mezcla de  $\text{TiOiPr}_4$  (16 mL, 54 mmoles) en etanol (70 mL) se añaden  $\text{NEt}_3$  (7,7 mL, 55,3 mmoles), hidrocloreto 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  $\text{NaBH}_4$  (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  $\text{NH}_4\text{OH}$  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  $\text{HCl}$  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  $\text{MgSO}_4$ , 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  $^1\text{H}$**  (400MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,25 (d, 2H), 3,6 (q, 1H), 2,5-2,15 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,20 (d, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.280-3.360



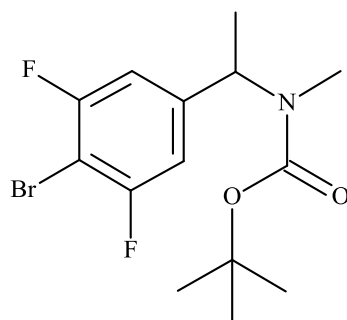
**210**

**Intermedio 211:**

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

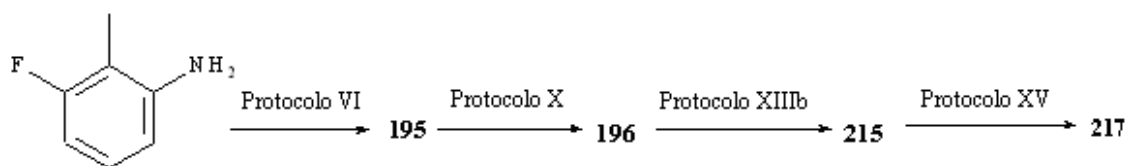
**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,12 (m, 2H), 5,20 (s ancho, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,39 (s ancho, 9H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 1.686



**211**

**Intermedio 217:**



**Intermedio 195:**

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

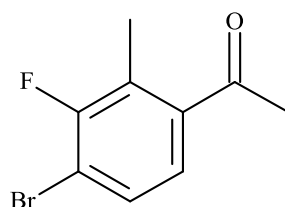
- 5 Obtenido a partir de la 3-fluoro-2-metilanilina comercial según el protocolo descrito para el intermedio **155** (**protocolo VI**)

**Intermedio 196:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,45 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)

- 10 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.684



**196**

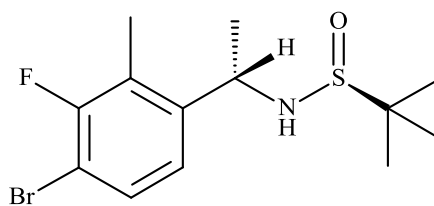
**Intermedio 215:**

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

- 15

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>-1</sup>):** 3.353, 3.298, 1.121



**215**

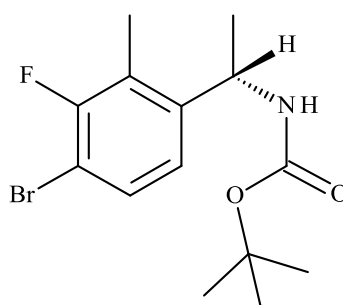
**Intermedio 217:**

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

5 **RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  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 ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.373, 1.681

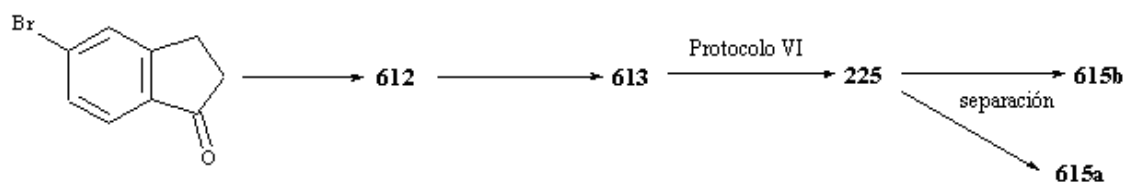
**Exceso enantiomérico** > 99%



**217**

10

**Intermedios 615a y 615b:**

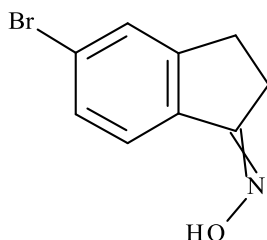


**Intermedio 612:**

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 hidrocloreto 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<sub>4</sub> 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 <sup>1</sup>H** (300MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,0 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (2d, 2H), 3,0-2,8 (2m, 4H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.100



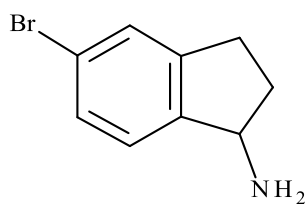
**612**

**Intermedio 613:**

A 0°C, una mezcla de **612** (0,5 g, 2,2 mmoles), de MoO<sub>3</sub> (0,42 g, 2,9 mmoles) en metanol (22 mL) se trata con precaución con NaBH<sub>4</sub> (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<sub>4</sub> y de concentrar en vacío, se obtiene el intermedio **613** (0,28 g).

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>-1</sup>):** 3.400-3.300



**613**

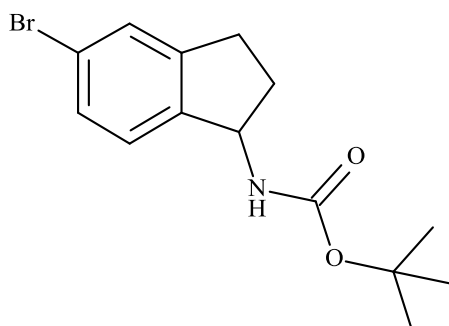
**Intermedio 225:**

Obtenido por protección del intermedio **613** según el protocolo descrito para el intermedio

5 **158 (protocolo VI)**

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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<sup>-1</sup>):** 3.316, 1.682



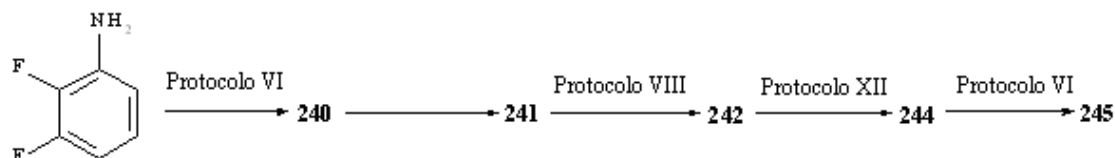
**225**

El intermedio **225** (18 g) se ha purificado por cromatografía de alta presión en soporte quiral (Columna ChiralPak T101, eluyente iPrOH/CH<sub>3</sub>CN 10/90, detección: 275nm) para proporcionar los enantiómeros **615a** (9,8 g) y **615b** (7,4 g).

15 **Intermedio 615a:** α<sub>D</sub> (589nm) = 76,78 (c = 0,011 g/mL, MeOH) a 20°C

**Intermedio 615b:** α<sub>D</sub> (589nm) = -77,52 (c = 0,011 g/mL, MeOH) a 20°C

**Intermedio 245:**



**Intermedio 240:**

**4-bromo-2,3-difluorobenzonitrilo**

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

**Intermedio 241:**

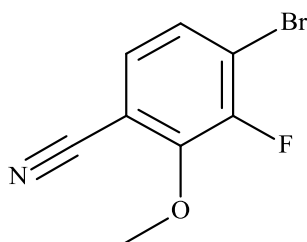
Obtenido por tratamiento del intermedio **240** (0,5 g, 2,3 mmoles) en metanol (12 mL) a 0°C en presencia de metilato de sodio (0,25 g, 4,6 mmoles).

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,30 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 4.16 (s, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.091, 2.233, 1.674

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



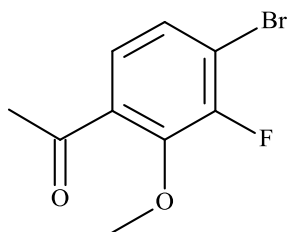
**241**

**Intermedio 242:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,52 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.681



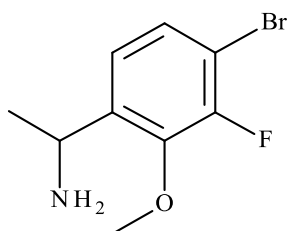
**242**

**Intermedio 244:**

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

- 5 **RMN <sup>1</sup>H** (400MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>-1</sup>):** 3.170-2.400



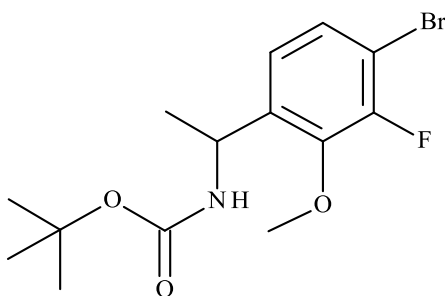
**244**

10 **Intermedio 245:**

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

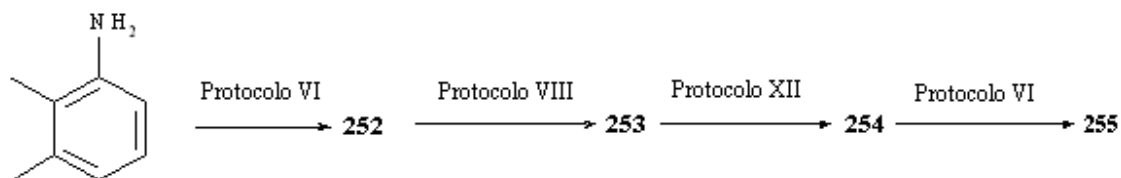
**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,47 (d ancho, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,25 (d, 3H)

- 15 **RMN <sup>19</sup>F:** -125



**245**

**Intermedio 255:**



**Intermedio 252:**

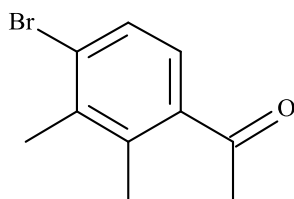
Obtenido a partir de la 2,3-dimetilanilina comercial según el procedimiento descrito para el intermedio **156** (**protocolo VI**)

**Intermedio 253:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,55 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.684



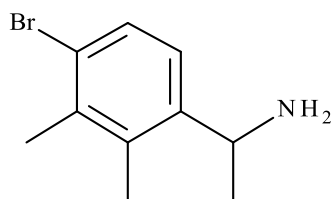
**253**

**Intermedio 254:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>-1</sup>):** 3.200, 2.430

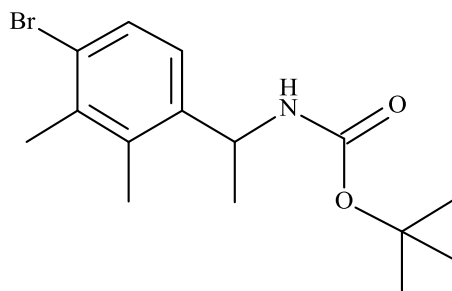


**254**

**Intermedio 255:**

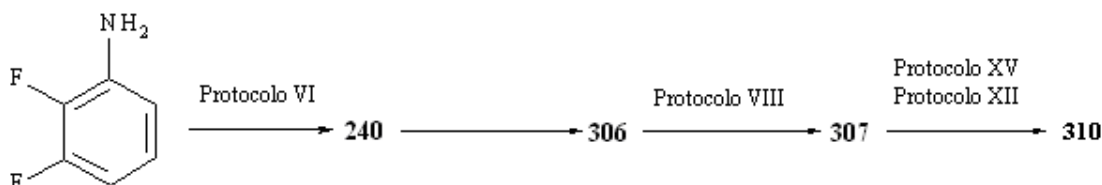
Obtenido por protección del intermedio **254** según el protocolo descrito para el intermedio **158 (protocolo VI)**

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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 fritas se seca en vacío.

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,60 (s, 2H), 4.35 (q, 2H), 1.35 (t, 3H)

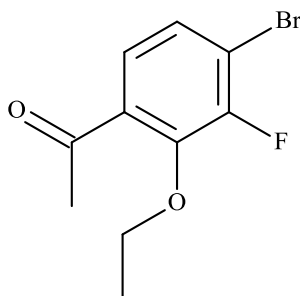
**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.085, 2.237

**Intermedio 307:**

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

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,33 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 4,26 (cuad, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,45 (t, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 1.685



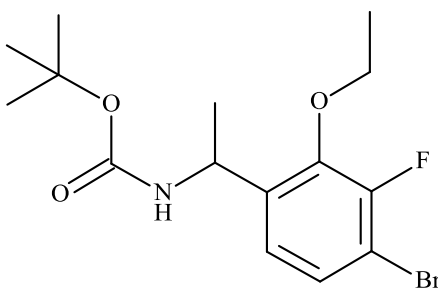
**307**

**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**

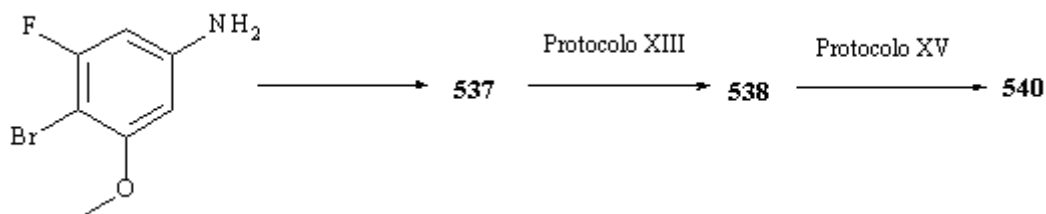
**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,45 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 1,35 (m, 12H), 1,20 (d, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.480-3.280, 1.694



**310**

**Intermedio 540:**

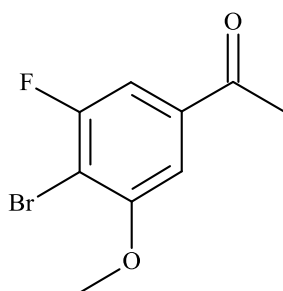


**Intermedio 537:**

- 5 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 <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,55 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,60 (s, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.682, 1.229



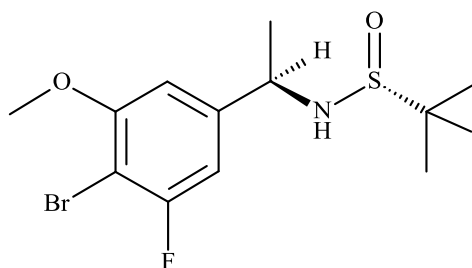
**537**

**Intermedio 538:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>-1</sup>):** 3.265, 1.058



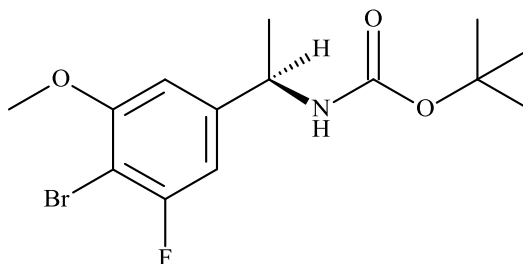
**538**

**Intermedio 540:**

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

- 5 **RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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%



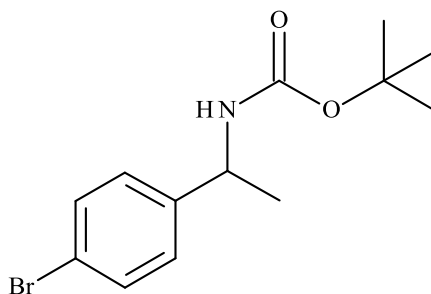
**540**

10 **Intermedio 589:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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)

- 15 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.373, 1.681



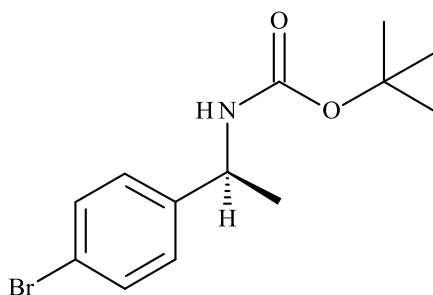
**589**

**Intermedio 594:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>-1</sup>):** 3.373, 1.681



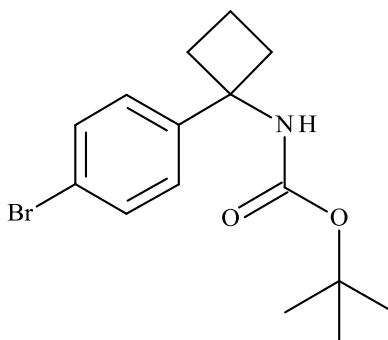
**594**

**Intermedio 608:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : 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<sup>-1</sup>):** 3.346, 1.683



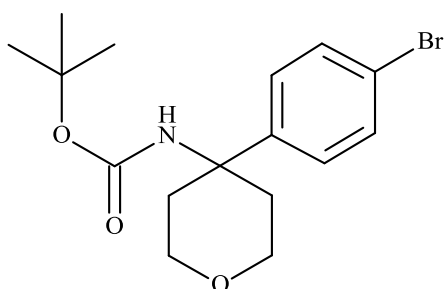
**608**

**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 <sup>1</sup>H** (300 MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : 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<sup>-1</sup>):** 3.255-3.135, 1.692



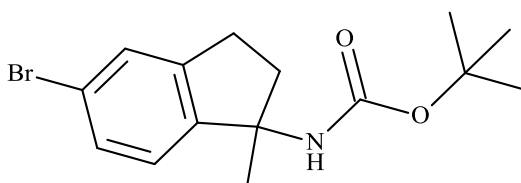
**623**

**Intermedio 633:**

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

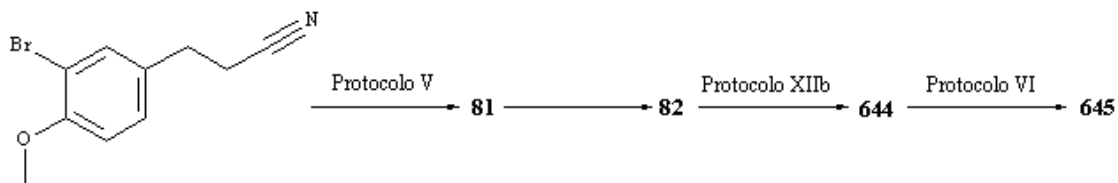
**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,31 (d y s, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,38 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.347, 1.694



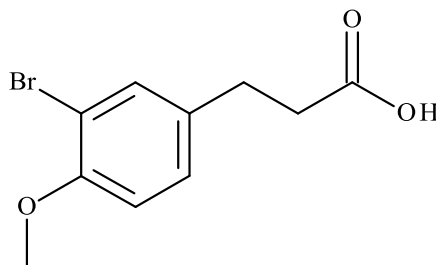
**633**

**Intermedio 645:**



**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)**



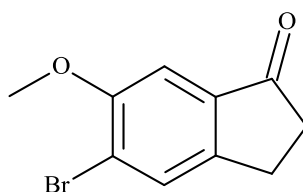
**81**

**Intermedio 82:**

El intermedio **81** se agita en presencia de  $\text{PCl}_5$  (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  $0^\circ\text{C}$  se trata con  $\text{AlCl}_3$  (28 g, 211 mmoles). La mezcla de reacción se agita 2 horas a  $15^\circ\text{C}$ , y se vierte con precaución sobre hielo. La mezcla se extrae con  $\text{AcOEt}$ , la fase orgánica se lava sucesivamente con agua, con una disolución acuosa de  $\text{NaOH}$  4N, de nuevo con agua y una disolución de  $\text{HCl}$ . La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , 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  $^1\text{H}$**  (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,70 (s, 1H); 7,20 (s, 1H) ; 3,92 (s, 3H) ; 3,06 (t, 2H) ; 2,70 (t, 2H).

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 1.698

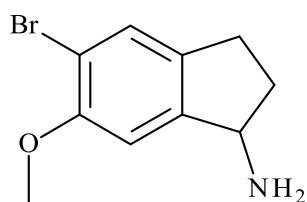


**82**

**Intermedio 644:**

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

**RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ): 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**

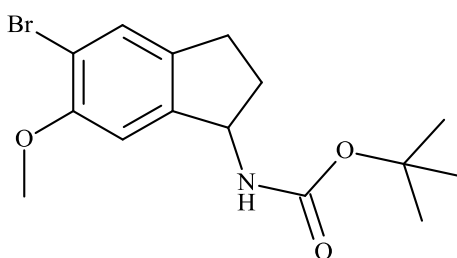
**Intermedio 645:**

Obtenido por protección del intermedio **644** según el protocolo descrito para el intermedio

5 **158 (protocolo VI)**

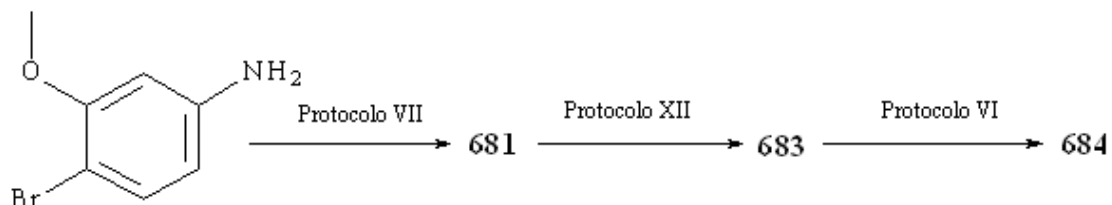
**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,35 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,9-2,6 (2m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,45 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.309, 1.682



**645**

**Intermedio 684:**



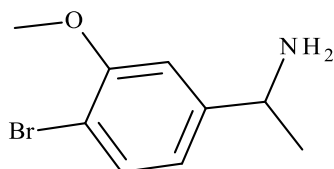
La síntesis del intermedio **681** se describe en el **protocolo VII**.

**Intermedio 683:**

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

**RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ): 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 ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.750, 3.000



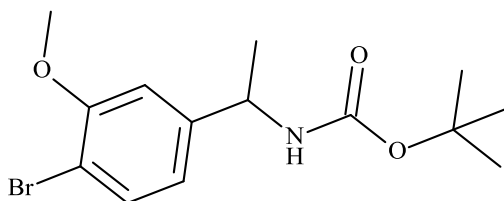
**683**

**Intermedio 684:**

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

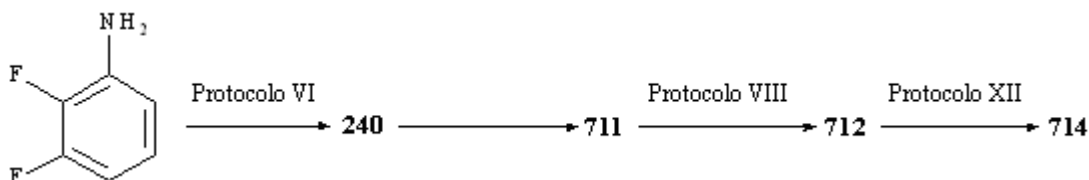
**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,50 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 4,60 (quint, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,38 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 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).

- 5 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<sub>4</sub>, 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 <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,60 (s, 1H), 4.10 (d, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.00 (d, 6H)

10 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 2.240

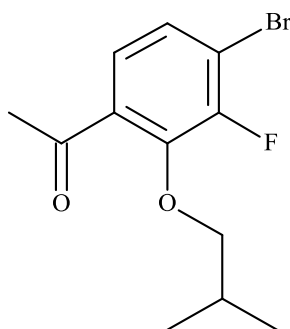
**GC-EI** (70 eV): M+. = 271

**Intermedio 712:**

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

- 15 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : 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<sup>-1</sup>):** 1.686



**712**

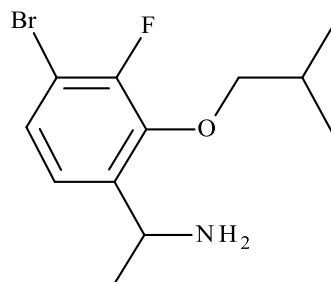
**Intermedio 714:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>): 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)

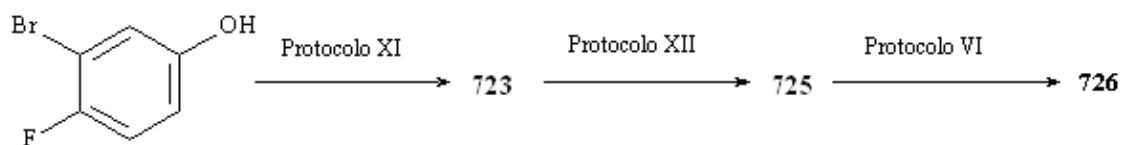
**RMN <sup>19</sup>F:** -123 (1F)

IR (cm<sup>-1</sup>): 3.154, 2.000



**714**

**Intermedio 726:**



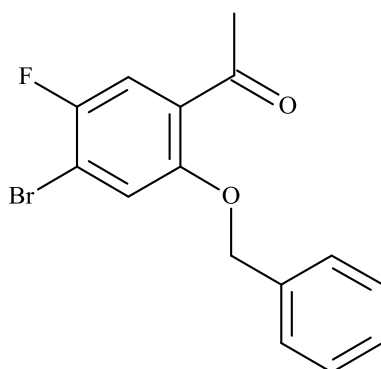
**Intermedio 723:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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 <sup>19</sup>F**: -117,49 (1F)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.662



**723**

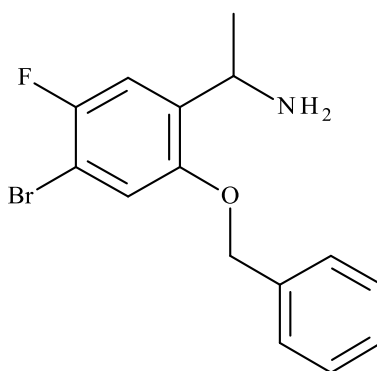
**Intermedio 725:**

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

**RMN  $^1\text{H}$**  (300/400MHz: DMSO- $\text{d}_6$ ): 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)

5 **RMN  $^{19}\text{F}$** : -117,8 (dd, 1F)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ )**: 3.154, 2.000.



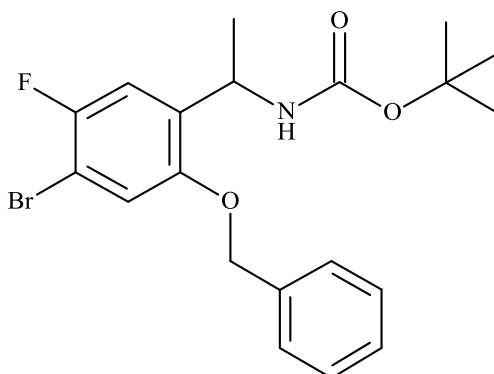
**725**

**Intermedio 726:**

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

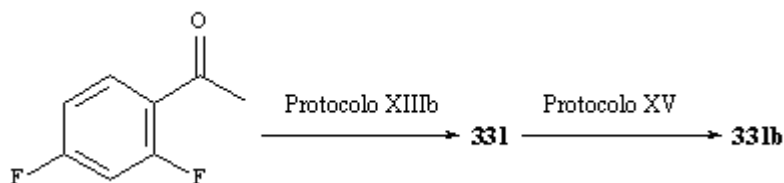
**RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  7,40 (m y d, 6H), 7,25 (d, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,95 (m, 1H), 1,35 (s ancho, 9H), 1,25 (d, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ )**: 3.303, 1.675



**726**

**Intermedio 331b:**



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

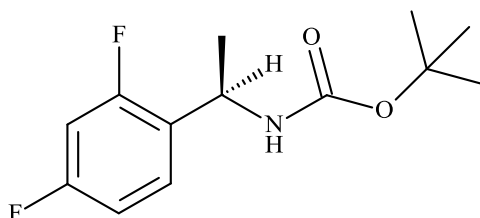
**Intermedio 331b:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>-1</sup>):** 3.373, 1.678

**Exceso enantiomérico** > 99%



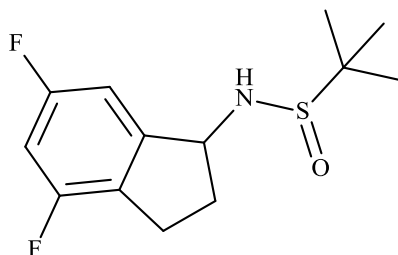
**331b**

**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**

- 15 **RMN <sup>1</sup>H** (400/500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>-1</sup>):** 3.246



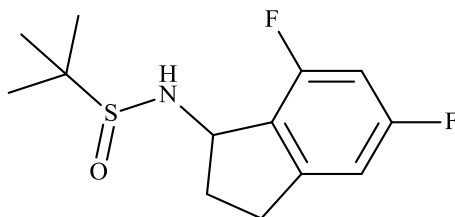
234

**Intermedio 260:**

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

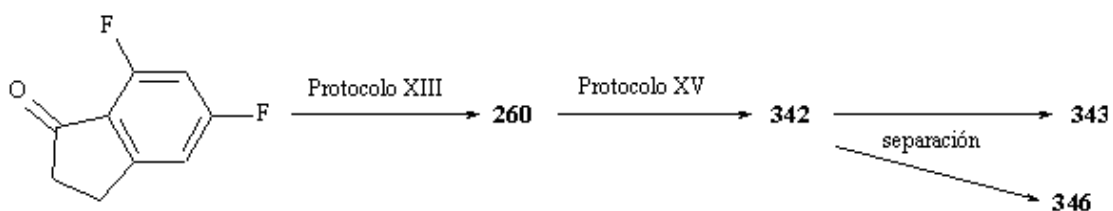
**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,98 (m, 2H), 5,64 (d, 1H), 4,89 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,07 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.209, 1.048



260

**Intermedios 343 y 346:**

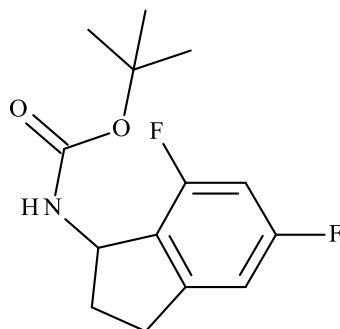


**Intermedio 342:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>-1</sup>):** 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) **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<sup>-1</sup>):** 3.355, 1.680

**α<sub>D</sub>** (589nm) = + 60,7 (c = 0,013 g/mL, EtOH) a 20°C

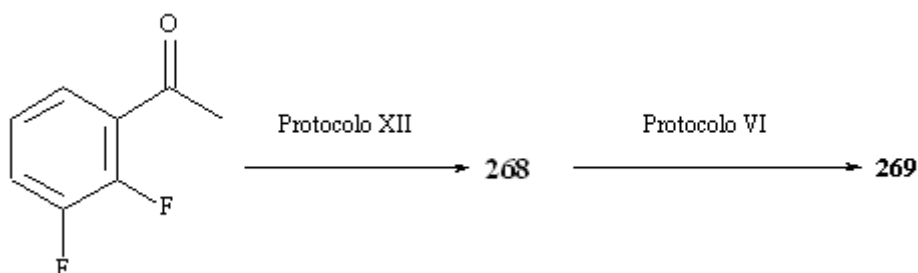
**Intermedio 346:**

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

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.354, 1.678

**α<sub>D</sub>** (589nm) = - 60,7 (c = 0,013 g/mL, EtOH) a 20°C

**Intermedio 269:**

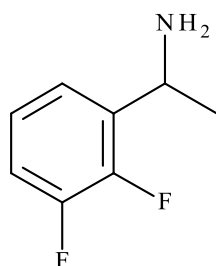


**Intermedio 268:**

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

**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz ; DMSO- $\text{d}_6$ ): 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 ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.750, 3.000.



**268**

**Intermedio 269:**

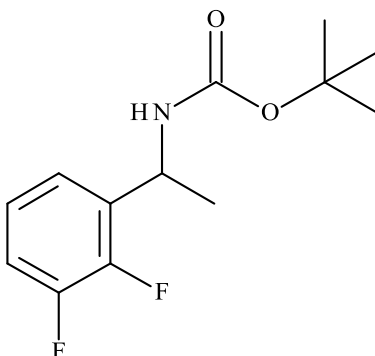
Obtenido por protección del intermedio **268** según el protocolo descrito para el intermedio

**158 (protocolo VI)**

**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  7,53 (d, 1H), 7,20 (m, 3H), 4,90 (m, 1H), 1,35 (m, 9H), 1,30 (d, 3H), **IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.377, 1.681

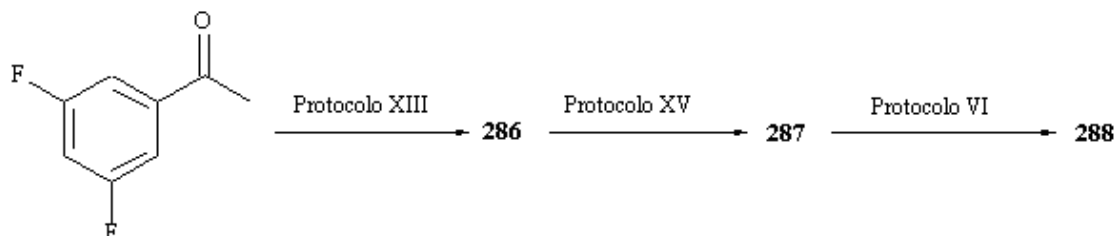
**RMN  $^{19}\text{F}$**  : -140, -146

**GC-EI** 257,1



**269**

**Intermedio 288:**



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

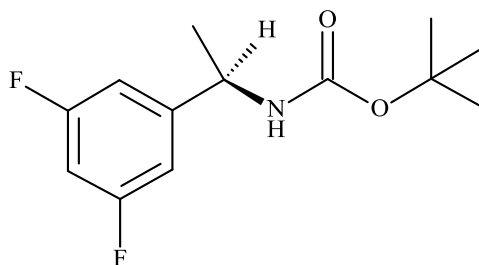
5 **Intermedio 288:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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)

10 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.369, 1.682

**α<sub>D</sub>** (589nm) = 58,22 (c = 0,0087 g/mL, metanol) a 20°C



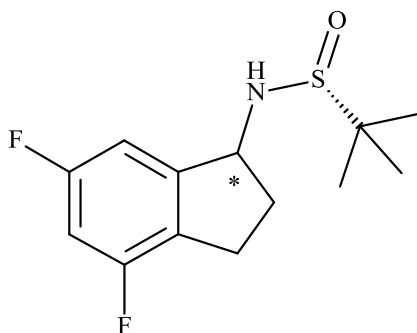
**288**

**Intermedio 317:**

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

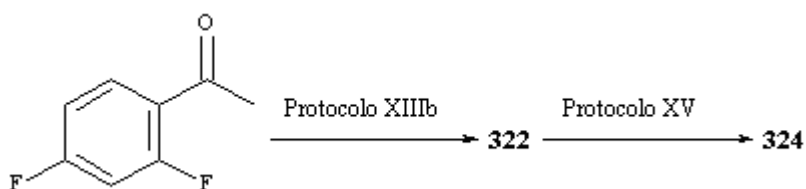
**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,29 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 5,91 (d, 1H), 4,79 (m, 1H), 2,9-2,7 (m, 2H), 2,45-1,99 (m, 2H), 1,15 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.207



317

**Intermedio 324:**

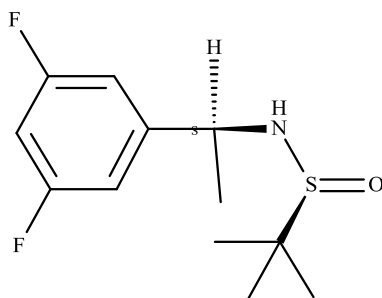


5 **Intermedio 322:**

Obtenido por reacción de la 3,5-difluoroacetofenona comercial y de (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida según el **protocolo XIIIb**

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,14 (d, 2H), 7,05 (tt, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,80 (d, 1H), 1,38 (d, 3H), 1,13 (s, 9H)

10 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.125, 1.624, 1.598, 1.117, 853, 699



322

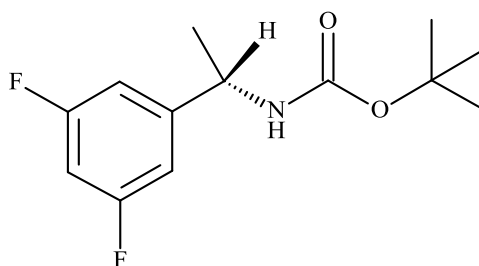
**Intermedio 324:**

Obtenido a partir del intermedio **322** según el **protocolo XV**

**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  7,40 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 1,35 (s ancho, 9H), 1,30 (d, 3H)

5 **IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.364, 1.683

**Exceso enantiomérico** > 99%



**324**

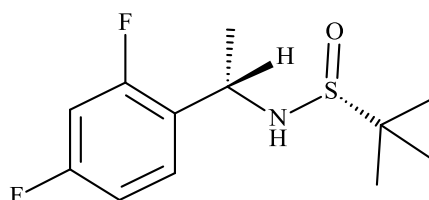
**Intermedio 334:**

10 Obtenido por reacción de la 1-(2,4-difluorofenil)etanona comercial y de (*R*)-(+)-2-metil-2-propano sulfinamida y reducción con L-selectrida (1M en THF) según el **protocolo XIII**

**RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  7,6 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 5,45 (d, 1H), 4,65 (quint, 1H), 1,5 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.214

15 **RMN  $^{19}\text{F}$ :** -111, -114 (2m)



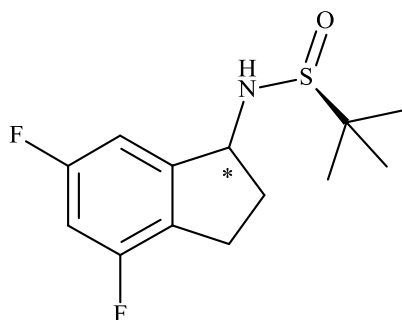
**334**

**Intermedio 337:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,3 (dd, 1H), 7,05 (td, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,80 (cuad, 1H), 2,9-2,7 (m, 2H), 2,45-2,0 (m, 2H), 1,15 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.207



5

**337**

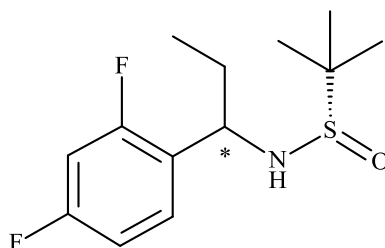
**Intermedio 478:**

Obtenido a partir de *N*-[(2,4-difluorofenil)metiliden]-2-metilpropano-2-sulfinamida (precursor del intermedio 334 antes de reducción) y de EtMgCl según el **protocolo XIV**

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,49 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 5,44 (d, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,07 (s, 9H), 0,81 (s, 3H)

**RMN <sup>19</sup>F:** -112,2, -115,4

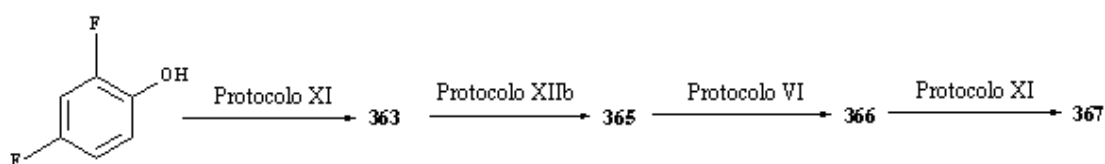
**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.205, 1.049



**478**

15

**Intermedio 367:**



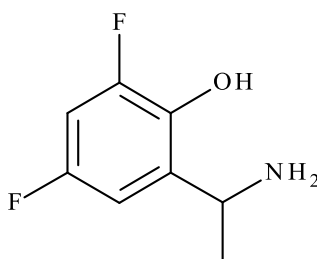
La preparación del intermedio **363** se describe en el **protocolo XI**.

**Intermedio 365:**

Obtenido a partir del intermedio **363** según el **protocolo XIIb**

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>): 7,00 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,00-5,0 (m, 3H), 4,20 (cuad, 1H), 1,30 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.300-2.000



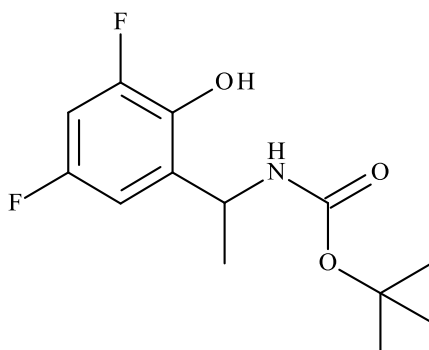
**365**

**Intermedio 366:**

Obtenido por protección del intermedio **365** según el protocolo descrito para el intermedio **158 (protocolo VI)**

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,40 (m, 1H), 7,35 (d l, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,90 (dd, 1H), 4,95 (quint, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,35 (d, 9H), 1,20 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.500, 2.600, 1.690, 1.672.



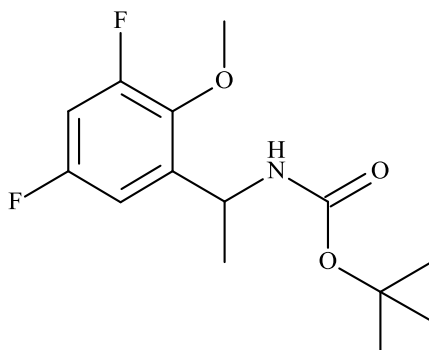
**366**

**Intermedio 367:**

Obtenido a partir del intermedio **366** según el protocolo descrito para el intermedio **384 (Protocolo XI)**

**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  7,43 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,21 (d, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.368, 1.681



5

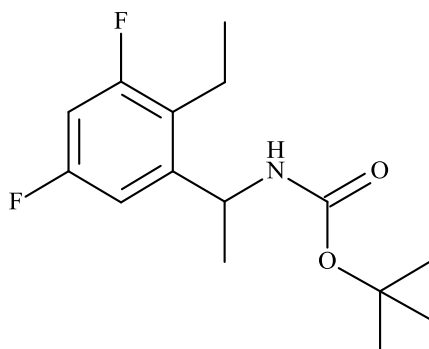
**367**

**Intermedio 430:**

Obtenido a partir del intermedio **366** según el protocolo descrito para el intermedio **562** (**Protocolo XXI**)

**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  7,50 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,00 (td, 1H), 4,85 (quint, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,35 (m, 9H), 1,30 (d, 3H), 1,15 (t, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.380, 1.671



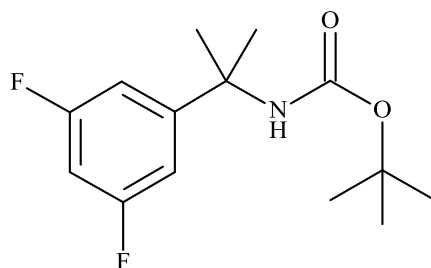
**430**

**Intermedio 378:**

Obtenido a partir de 3,5-difluorobenzonitrilo comercial según el **protocolo VI**

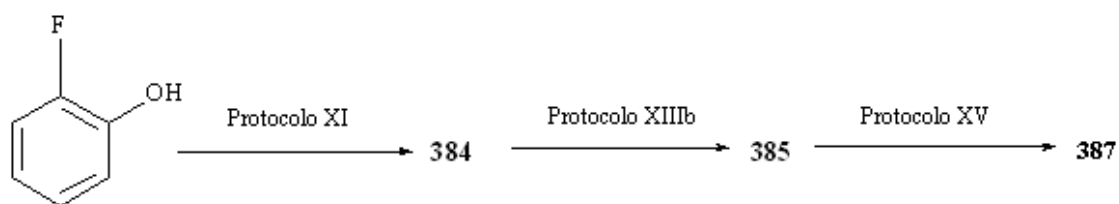
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz ; DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  7,28 (m, 1H) ; 7,00 (m, 1H) ; 6,98 (m, 2H) ; 1,48 (s, 6H) ; 1,30 (m, 9H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.314; 1.685; 1.523



**378**

**Intermedio 387:**

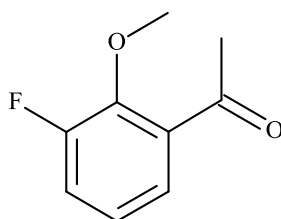


**5 Intermedio 384:**

Obtenido a partir de 2-fluorofenol comercial según el **protocolo XI**, en presencia de yoduro de metilo en la última etapa

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,50 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,20 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)

**10 IR (cm<sup>-1</sup>): 1.685**



**384**

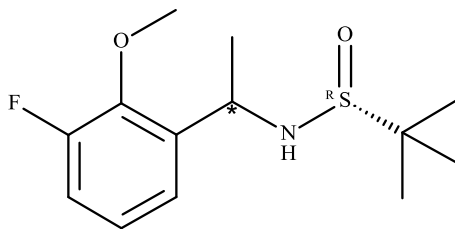
**Intermedio 385:**

Obtenido por reacción del intermedio **384** y de (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida según el **protocolo XIIIb**

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  7,30 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 5,63 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,89 (d, 3H), 1,36 (d, 3H), 1,11 (s, 9H)

**RMN  $^{19}\text{F}$** : -130,0

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ )**: 3.500, 3.000, 1.056



**385**

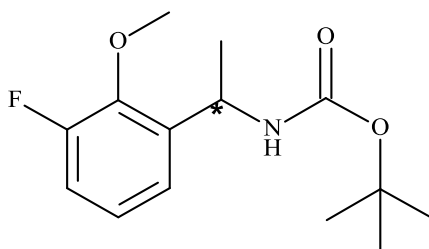
**Intermedio 387:**

Obtenido a partir del intermedio **385** según el **protocolo XV**

**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  7,42 (d ancho, 1H), 7,16 (d ancho, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,25 (d, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ )**: 3.346, 1.695

**Exceso enantiomérico** > 99%



**387**

**Intermedio 739:**

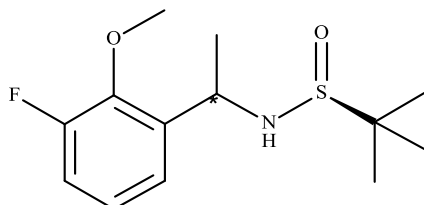
**Intermedio 737:**

Obtenido por reacción del intermedio **384** y de (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida según el **protocolo XIIIb**

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  7,30 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 5,63 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,89 (d, 3H), 1,36 (d, 3H), 1,11 (s, 9H)

**RMN  $^{19}\text{F}$** : -130,02

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ )**: 3.219, 1.050.



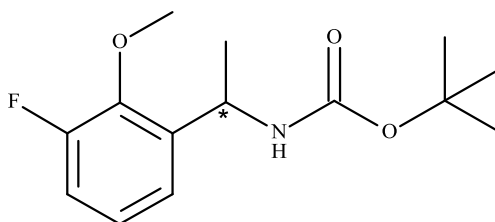
**737**

**Intermedio 739:**

Obtenido a partir del intermedio **737** según el **protocolo XV**

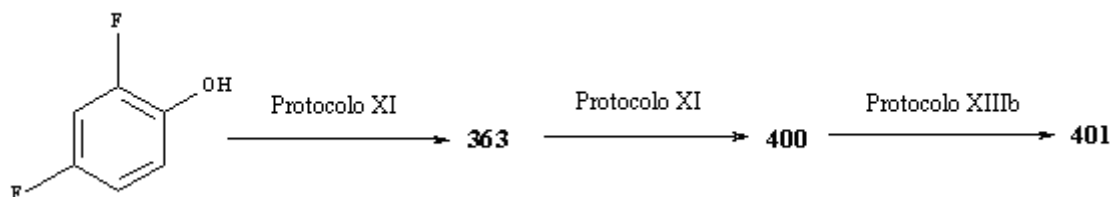
**RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  7,2-7,0 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 4,98 (quint, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ )**: 3.353, 1.697



**739**

**Intermedio 401:**



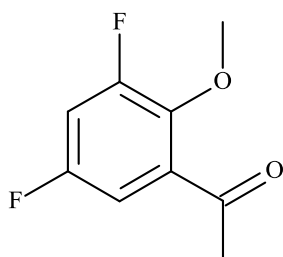
La preparación del intermedio **363** se describe en el **protocolo XI**.

**Intermedio 400:**

Obtenido a partir del intermedio **363** según el **protocolo XI**, en presencia de yoduro de metilo en la última etapa

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,20 (ddd, 1H), 7,00 (ddd, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,65 (s, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.674



**400**

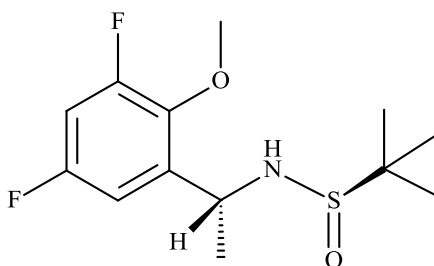
**Intermedio 401:**

Obtenido por reacción del intermedio **400** y de (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida según el **protocolo XIIIb**

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,2 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 4,70 (quint, 1H), 3,85 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.150

Pureza diastereoisomérica: de>99%



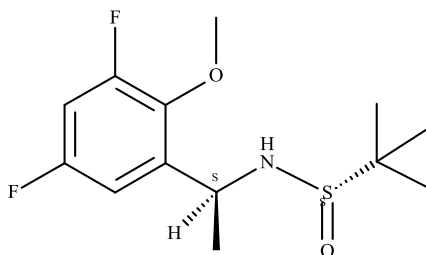
**401**

**Intermedio 404:**

Obtenido por reacción del intermedio **400** y de (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida y reducción con L-selectrida (1M en THF) según el **protocolo XIII**

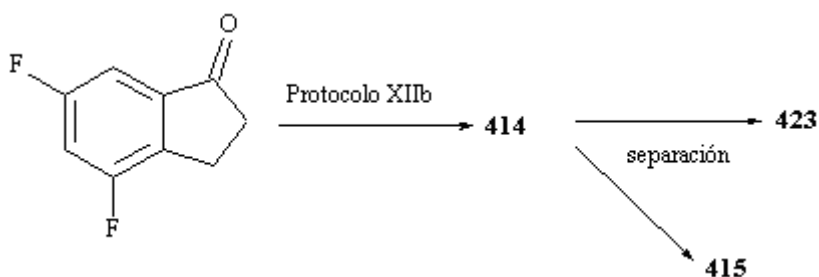
**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,2 (m, 1H), 7,1 (ddd, 1H), 5,40 (d, 1H), 4,75 (quint, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,4 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.260



**404**

**Intermedios 423 y 415:**

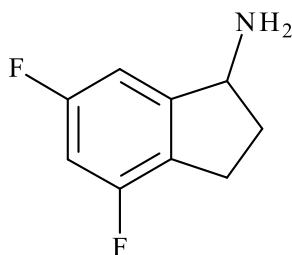


**Intermedio 414:**

Obtenido a partir de la 4,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona comercial según el **protocolo XIIb**

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>): 8,85 (m, 3H), 7,50 (dd, 1H), 7,20 (td, 1H), 4,75 (t, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,10 (m, 1H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.450-2.440



**414**

El intermedio **414** (11 g) se ha purificado por cromatografía de alta presión en soporte quiral (Columna ChiralPak T304, eluyente Acetonitrilo: 100 : detección 260nm) para proporcionar los enantiómeros **415** (5,2 g) y **423** (5,5 g).

**Intermedio 415:**

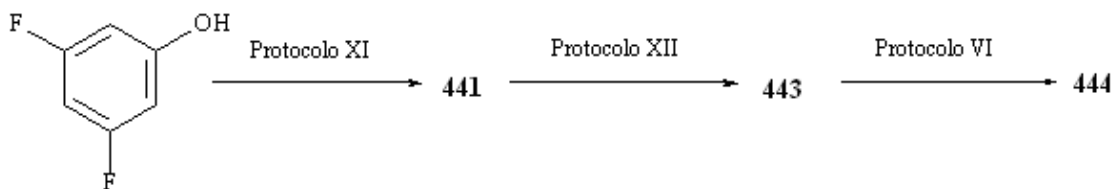
**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7,00 (td, 1H), 6,80 (dd, 1H), 5,00 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,40 (s, 9H)

**Pureza óptica** (SFC: Columna Kromasil-3-amy coat 3μM 4,6x250 mm; CO<sub>2</sub> / (etanol/dietilamina:100/0,5): 80/20; Detección: 260nm):> 99%, intermedio **423**< a 1%

**Intermedio 423:**

**Pureza óptica** (SFC: Columna Kromasil-3-amy coat 3μM 4,6x250 mm; CO<sub>2</sub> / (etanol/dietilamina:100/0,5): 80/20; Detección: 260nm) : > 99%, intermedio **415**< a 1%.

**Intermedio 444:**

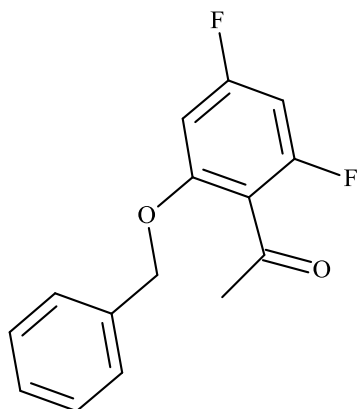


**Intermedio 441:**

Obtenido a partir de 3,5-difluorofenol comercial según el **protocolo XI**

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,50-7,30 (m, 6H), 7,05 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,45 (s, 3H)

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 1.699



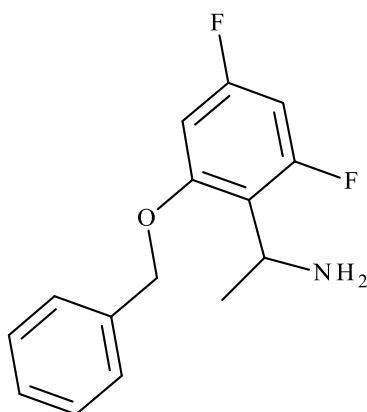
**441**

**Intermedio 443:**

Obtenido a partir del intermedio **441** según el **protocolo XII**

5 **RMN <sup>1</sup>H** (400MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>): 8,30 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,40 (t, td, 3H), 7,00 (dd, 1H), 6,95 (td, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,65 (cuad, 1H), 1,50 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.500-2.450



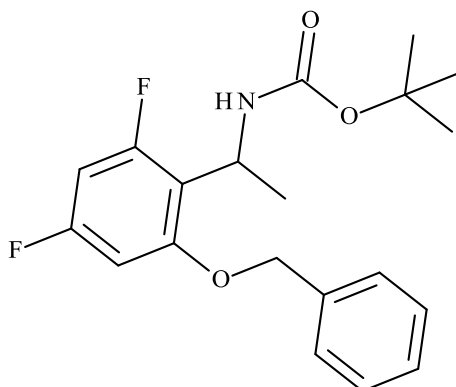
**443**

10 **Intermedio 444:**

Obtenido por protección del intermedio **443** según el protocolo descrito para el intermedio **158 (protocolo VI)**

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,50 (d, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,35 (td, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,75 (td, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,10 (quint, 1H), 1,45-1,15 (m, 12H)

IR (cm<sup>-1</sup>): 3.475, 1.709



**444**

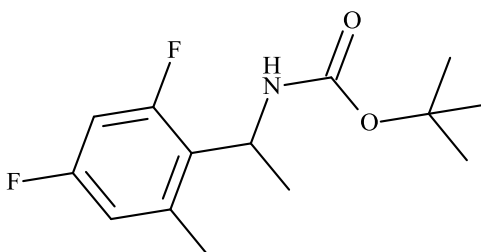
**Intermedio 558:**

- 5 Obtenido a partir del intermedio **444** según el modo de operación siguiente:  
Se aplican 6,3g del intermedio **444** en una reacción de desbencilación en presencia de 10% en masa de Pd/C 10% en acetato de etilo para obtener 4,5g del intermedio fenólico **556**. Los 4,5g del intermedio **556** han dado lugar al intermedio **557** (5,2g de triflato) (Cromatografía flash en SiO<sub>2</sub>, gradiente Ciclohexano/cloruro de metileno 10/90 a 100% de cloruro de metileno). El intermedio **557** (4,3g) se ha transformado en intermedio **558** según el modo de operación siguiente:
- 10

- Una mezcla de **557** (1g, 2,47 mmoles), de trimetil-boroxina (0,62 g, 5 mmoles), de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,36 g, 9,8 mmoles) y en 1,4-dioxano (10 mL) desgaseada con N<sub>2</sub> durante 15 minutos se trata con Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,57 g, 0,5 mmoles). El medio se calienta a reflujo 1 hora. Después de volver a temperatura ambiente el sólido se filtra, el filtrado se concentra en vacío. El intermedio **558** (0,55g) se obtiene después de purificar en sílice. (obtención de 2,4g de metilo después de cromatografía flash en SiO<sub>2</sub>, gradiente cloruro de metileno 100% a cloruro de metileno/AcOEt 90/10).
- 15

- RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,24-6,95 (d ancho y m, 1H), 6,95 (ddd, 1H), 6,86 (d ancho, 1H), 4,85 (quint, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,33-1,19 (2s ancho, 9H)
- 20

IR (cm<sup>-1</sup>): 3.468, 1.705



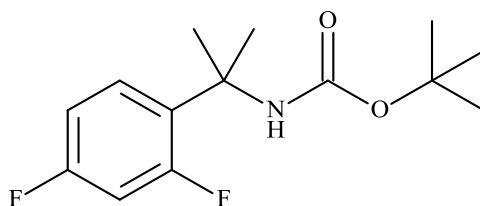
558

**Intermedio 465:**

Obtenido a partir de 2,4-difluorobenzonitrilo comercial según el **protocolo VI**

5 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,30 (m, 1H); 7,20 (m, 1H) ; 7,10 (m, 1H) ; 7,00 (m, 1H) ; 1,50 (s, 6H) ; 1,30 (m, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.410; 1.697; 1.613; 1.160; 848-700.



465

10 **Intermedio 484:**

***N*-[*(2,4-difluorofenil)metiliden*]-*(2S)*-2-metilpropano-2-sulfinamida**

Obtenido por reacción de 2,4-difluorobenzaldehído con (*S*)-(-)-2-metilpropano-2-sulfinamida según el **protocolo XIV**

**Intermedio 482:**

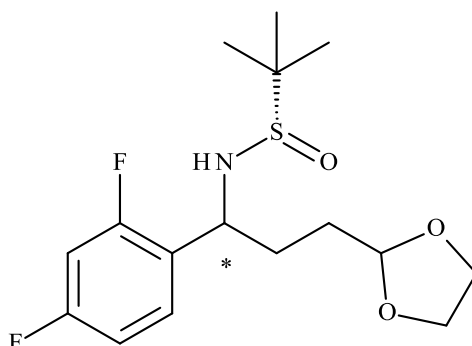
15 A una disolución de *N*-[*(2,4-difluorofenil)metiliden*]-*(2S)*-2-metilpropano-2-sulfinamida (5,1 g, 20 mmoles) en THF (30 mL), enfriada a -60°C se añade una disolución de 2-(1,3-dioxolan-2-il)etil-MgBr en cloruro de metileno (32 mL) preparada por reacción de Magnesio (0,42 g) y de 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano. La mezcla de reacción se agita a -60°C durante 20 minutos, y se hidroliza a -40°C con una disolución acuosa saturada de

NH<sub>4</sub>Cl. El medio se decanta en presencia de éter etílico, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Una cromatografía en sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF 95/5) da lugar a la obtención de 1,7 g del intermedio **482** en forma de un aceite.

5 **RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,58 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 5,71 (d,NH), 4,78 (t, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,85-3,73 (2m, 4H), 1,95-1,4 (m, 4H), 1,09 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.230, 1.048

**Pureza óptica** (SFC: Columna AD 5μM 4,6x250 mm; CO<sub>2</sub> / MeOH : 90/10; Detección: 260nm) : > 98,6%



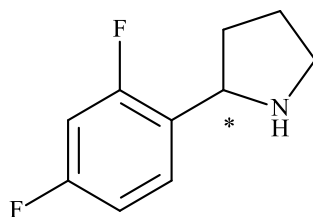
**482**

#### Intermedio 483:

A una disolución del intermedio **482** (5,2 g, 15mmoles) en una mezcla EtOH/H<sub>2</sub>O (50 mL/50 mL) se añade ácido trifluoro acético (10 mL) y PtO<sub>2</sub> (0,5 g). La mezcla se hidrogena a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante 22 horas. El catalizador se filtra y el filtrado se concentra. El residuo recogido con agua se extrae con éter etílico. La fase acuosa se lleva a pH básico con una disolución de NaOH 10N. Después de extraer con éter etílico, lavar con una disolución acuosa saturada de NaCl, secar sobre MgSO<sub>4</sub>, la evaporación bajo presión reducida da lugar a la obtención del intermedio **483** (2,2 g).

20 **RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,59 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,75 (s ancho, NH), 1,72 (quint, 2H), 1,4 (m, 1H), 1,12 (m, 1H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.286, 1.097, 846



**483**

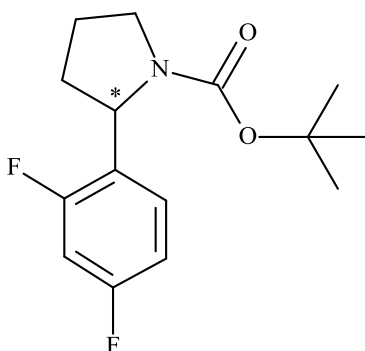
**Intermedio 484:**

Obtenido por protección del intermedio **483** según el protocolo descrito para el intermedio **158 (protocolo VI)**

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,21 (dt, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 4,94 (dd, 1H), 3,50 (t, 2H), 2,32 (m, 1H), 1,85 (quint, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,23 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.687, 1.117

**Exceso enantiomérico** > 99%



**484**

**Intermedio 521:**

***N*-[(2,4-difluorofenil)metiliden]-(2*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida**

Obtenido por reacción de 2,4-difluorobenzaldehído con (*R*)-(+)-2-metilpropano-2-sulfinamida según el **protocolo XIV**.

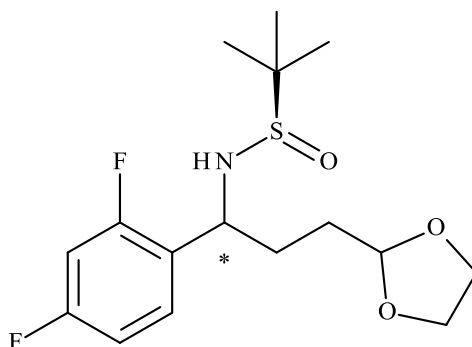
En intermedio **520**, inverso óptico del intermedio **483**, se ha obtenido según el protocolo descrito para el intermedio **483** a partir de *N*-[(2,4-difluorofenil)metiliden]-(2*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida, a través del intermedio **519**.

**Intermedio 519:**

5 **RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,60 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 5,7 (d, 2H), 4,8 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,85-3,75 (2m, 4H), 1,95-1,6 (m, 4H), 1,1 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.230, 1.047

**Pureza óptica** (SFC: Columna AD 5μM 4,6x250 mm; CO<sub>2</sub> / MeOH : 90/10; Detección: 260nm) : > 99%.

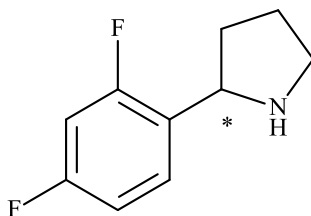


**519**

**Intermedio 520:**

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,59 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,75 (s ancho, NH), 1,72 (quint, 2H), 1,4 (m, 1H), 1,12 (m, 1H).

15 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.286, 1.097, 846.



**520**

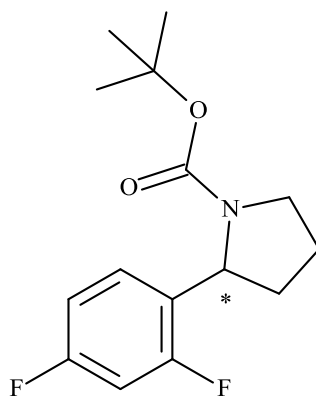
**Intermedio 521:**

Obtenido por protección del intermedio **520** según el protocolo descrito para el intermedio

**158**

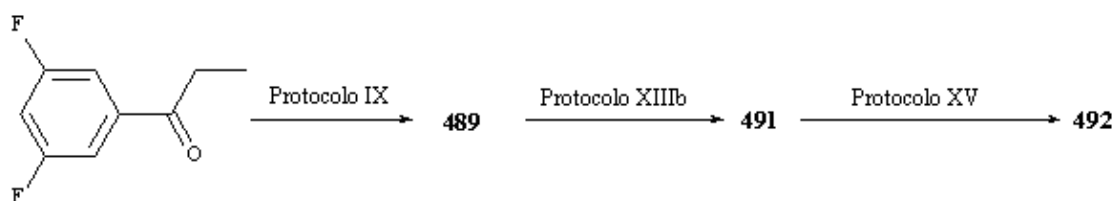
**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  7,3-7,1 (2m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,0-4,85 (m, 1H), 3,6-3,35 (m, 2H), 2,32-1,7 (2m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,35-1,1 (2s, 9H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 1.687



**521**

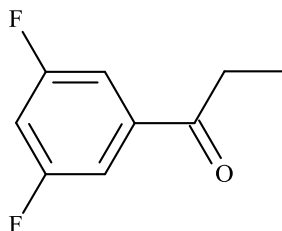
**Intermedio 492:**



**Intermedio 489:**

Obtenido a partir del ácido 3,5-difluorobenzoico comercial y de bromuro de etilmagnesio según el **protocolo IX**

**GC-EI** (70 eV):  $\text{M}^{+\cdot} = 170$ .



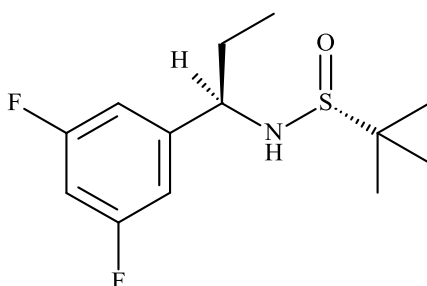
**489**

**Intermedio 491:**

Obtenido por reacción del intermedio **489** y de (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida según el **protocolo XIIIb**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,15 (dd, 2H), 7,05 (td, 1H), 5,70 (d, 1H), 4,10 (dd, 1H), 1,85-1,65 (m, 2H), 1,15 (s, 9H), 0,85 (t, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.151, 1.040



**491**

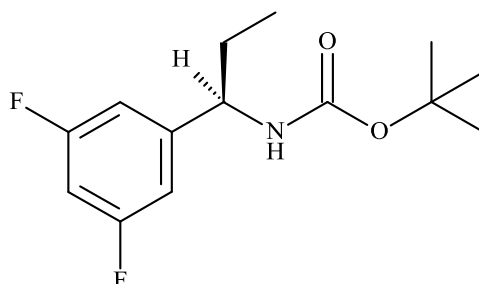
**Intermedio 492:**

Obtenido a partir del intermedio **491** según el **protocolo XV**

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,05 (td, 1H), 7,00 (d ancho, 2H), 4,40 (m, 1H), 1,60 (quint, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,80 (t, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.371, 1.679

**Exceso enantiomérico** > 99%



**492**

**Intermedio 499:**

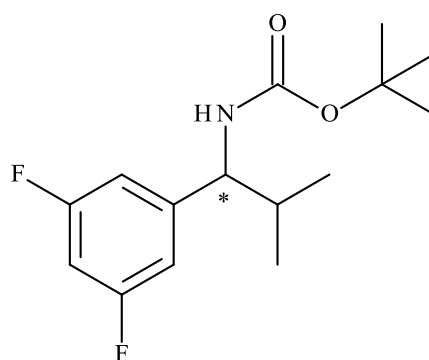
La preparación del intermedio **497** se describe en el **protocolo XIV**.

**Intermedio 499:**

Obtenido a partir del intermedio **497** según el **protocolo XV**

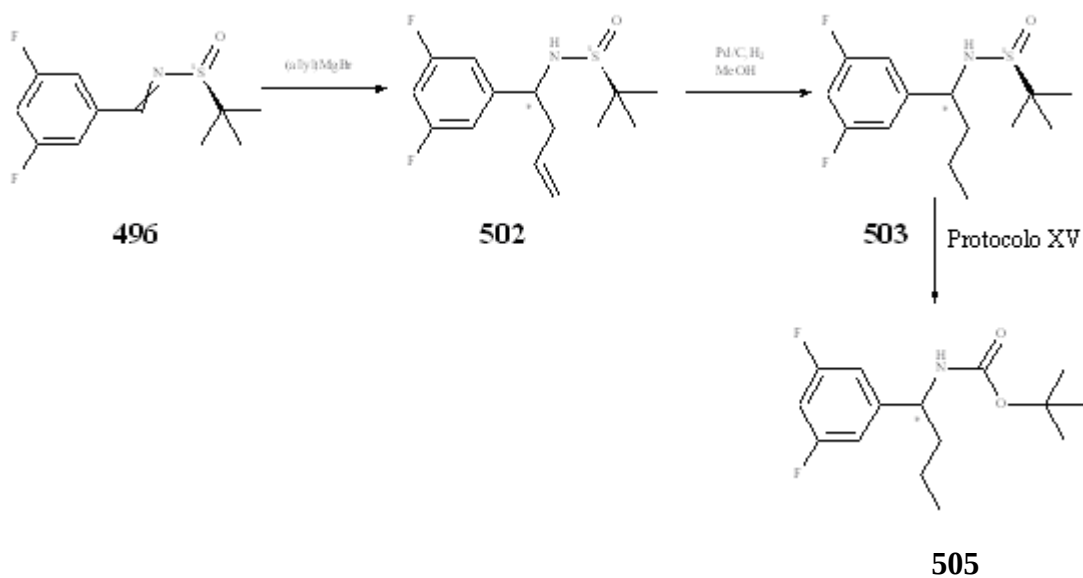
**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,05 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 4,25 (t, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,40-1,2 (s, 9H), 0,9-0,7 (2d, 6H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.365, 1.678, 1.161



**499**

**Intermedio 505:**



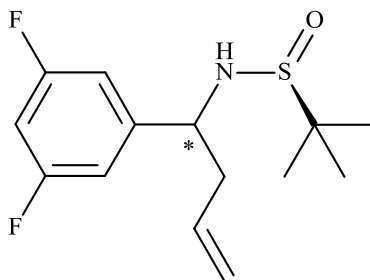
La preparación del intermedio **496** se describe en el **protocolo XIV**.

**Intermedio 502:**

Obtenido a partir del intermedio **496** y de (alil)MgBr según el **protocolo XIV** (véase la preparación del intermedio **497**)

**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,1 (m, 3H), 5,7 (m, 1H), 5,05 (m, 2H), 4,35 (cuad, 1H), 2,65-2,45 (m, 2H), 1,1 (s, 9H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.205, 1.053.



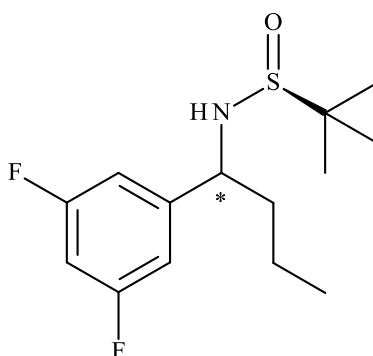
**502**

**Intermedio 503:**

Obtenido a partir del intermedio **502** en presencia de Pd/C 10% en metanol bajo hidrógeno durante 2 días (2,9 g del intermedio **502** aplicados, 2,9g del intermedio **503** obtenidos).

**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,1 (d, 3H), 5,45 (d, 1H), 4,25 (cuad, 1H), 1,85-1,6 (m, 2H), 1,35-1,15 (m, 2H), 1,1 (s, 9H), 1,85 (t, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.208, 1.052



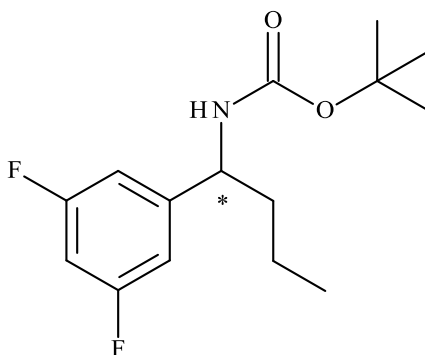
**503**

**Intermedio 505:**

Obtenido a partir del intermedio **503** según el **protocolo XV**

**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,38 (d, 1H), 7,1-7,0 (m, 3H), 4,45 (cuad, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,4-1,3 (m, 2H), 0,85 (t, 3H)

IR (cm<sup>-1</sup>): 3.372, 1.681



**505**

**Intermedio 510:**

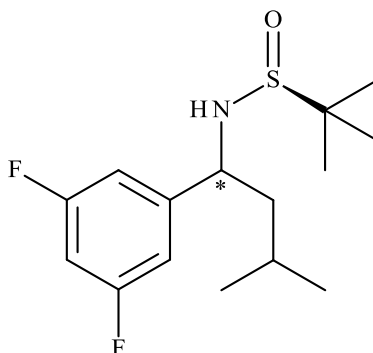
- 5 La preparación del intermedio **496** se describe en el **protocolo XIV**.

**Intermedio 508:**

Obtenido a partir del intermedio **496** y de *i*-BuMgCl según el **protocolo XIV**

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,1 (m, 3H), 5,45 (d, 1H), 4,3 (cuad, 1H), 1,75-1,5 (m, 2H), 1,5 (m, 1H), 1,1 (s, 9H), 0,9 (2d, 6H)

- 10 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.200, 1.725, 1.057



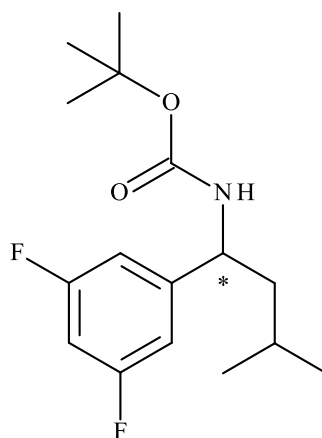
**508**

**Intermedio 510:**

Obtenido a partir del intermedio **508** según el **protocolo XV**

- 15 **RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,35 (d ancho, 1H), 7,0 (m, 3H), 4,55 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (m, 1H), 0,95 (d, 6H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.367, 1.681, 1.253



**510**

**Intermedio 526:**

**Intermedio 525:**

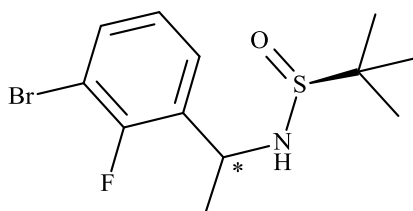
- 5 Obtenido por reacción de (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida con 3-bromo-2-fluorobenzaldehído comercial según el **protocolo XIV**

**Intermedio 526:**

Obtenido por tratamiento con MeMgBr (3M/éter) del intermedio **525** según el **protocolo XIV**

- 10 **RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,60-7,5 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 5,51 (d, 1H), 4,7 (m, 1H), 1,5 (d, 3H), 1,1 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.206, 1.048



**526**

**Intermedio 550:**

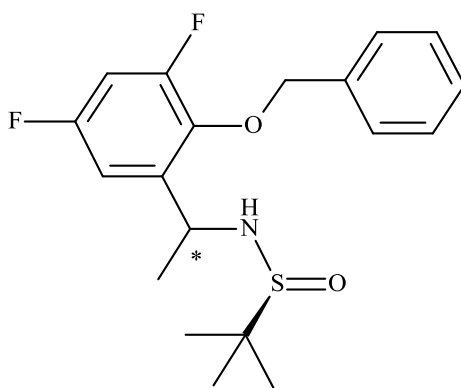
La preparación del intermedio **547** se describe en el **protocolo XI**.

**Intermedio 548:**

Obtenido por reacción del intermedio **547** y de (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida según el **protocolo XIII**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,50-7,35 (m, 5H), 7,22 (td, 1H), 7,10 (dd, 1H), 5,42 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 1,35 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.206



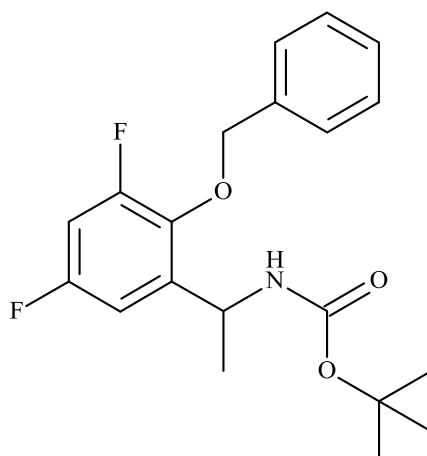
**548**

**Intermedio 550:**

Obtenido a partir del intermedio **548** según el **protocolo XV**

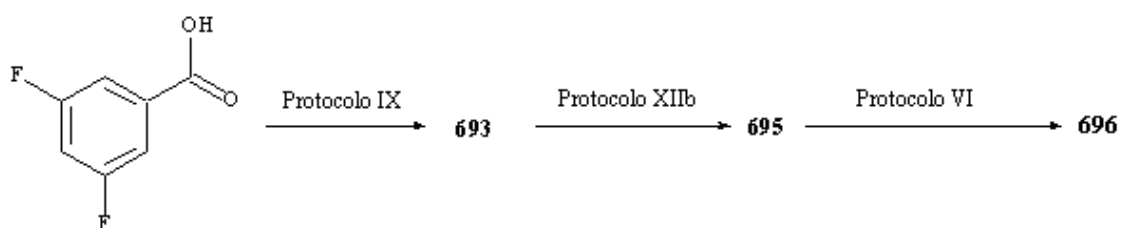
**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,49 (m, 3H), 7,42 (t, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,04 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,19 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.329, 1.699



550

**Intermedio 696:**

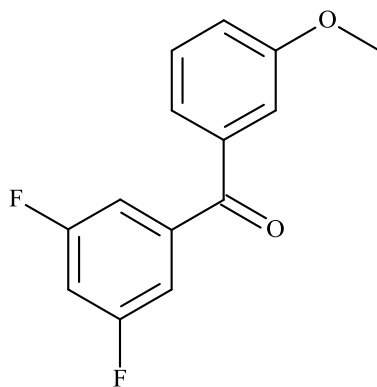


5 **Intermedio 693:**

Obtenido a partir del ácido 3,5-difluorobenzoico comercial y de bromuro de 3-metoxifenilmagnesio según el **protocolo IX**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,60 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 3,85 (s, 1H)

10 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.665



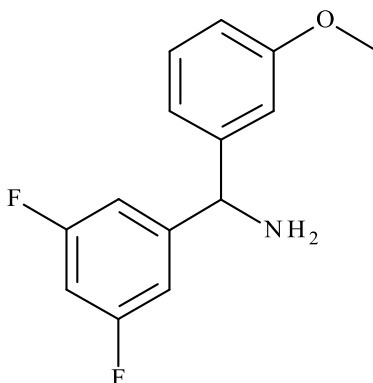
693

**Intermedio 695:**

Obtenido a partir del intermedio **693** según el **protocolo XIIb**

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): 7,20 (t, 1H), 7,10 (m, 2H); 7,00 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,35 (s ancho, 2H)

5 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.385-3.309, 1.594, 1.254



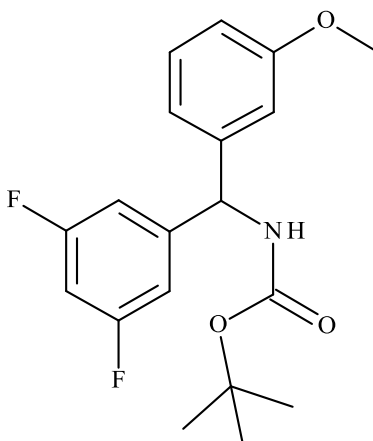
**695**

**Intermedio 696:**

Obtenido por protección del intermedio **695** según el protocolo descrito para el intermedio **158 (protocolo VI)**

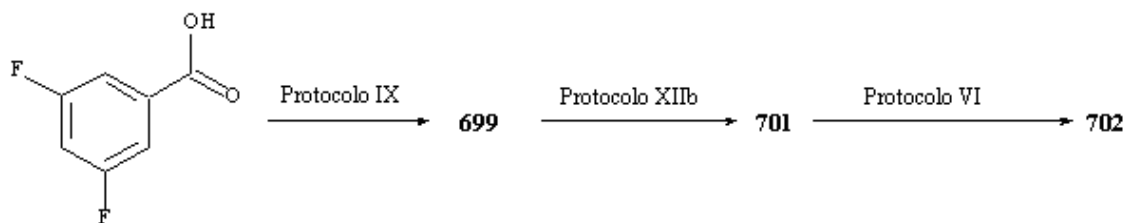
10 **RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,00 (d ancho, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,10 (m, 3H), 6,95 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H), 5,70 (d ancho, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,40 (s ancho, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.357, 1.684, 1.162



**696**

**Intermedio 702:**

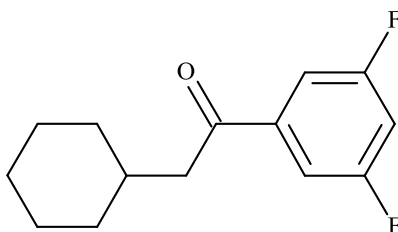


**Intermedio 699:**

Obtenido a partir del ácido 3,5-difluorobenzoico comercial y de bromuro de metilciclohexilmagnesio según el **protocolo IX**

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz ; DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  7,64 (m, 2H), 7,56 (tt, 1H), 2,90 (d, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,6-1,1-0,99 (3m, 10H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 1.688



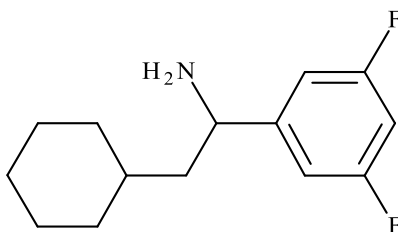
**699**

**Intermedio 701:**

Obtenido a partir del intermedio **699** según el **protocolo XIIb**

**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz ; DMSO- $\text{d}_6$ ): 8,57 (s ancho, 3H), 7,35 (m, 2H); 7,28 (tt, 1H), 4,35 (dd, 1H), 1,85-1,67 (m, 3H), 1,6-0,88 (3m, 10H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.200-2.500, 1.126.



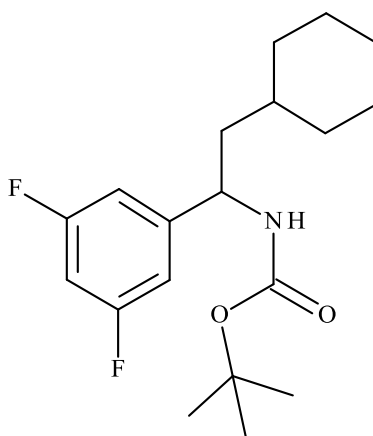
**701**

**Intermedio 702:**

Obtenido por protección del intermedio **701** según el protocolo descrito para el intermedio **158 (protocolo VI)**

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,00 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 1,78-1,55 (2m, 2H), 1,7-0,8 (m, 11H), 1,40 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.280, 1.677



**702**

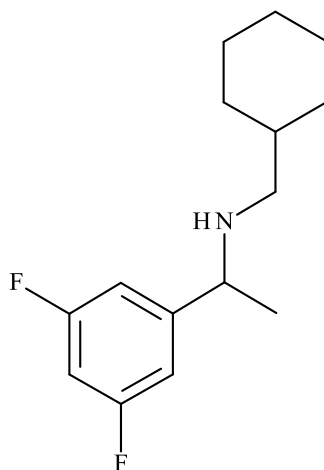
**Intermedio 706:**

**Intermedio 705:**

Una disolución de 1-(3,5-difluorofenil)etanona comercial (5 g, 32 mmoles) y de ciclohexanometilamina (3,6 g, 32 mmoles) en tolueno (50 mL) se calienta 40 horas a reflujo en un montaje azeotrópico. El tolueno se evapora y el residuo se pone en disolución en etanol (40 mL). La disolución se enfría a 10°C, y se añade por partes NaBH<sub>4</sub> (1,2 g, 32 mmoles); la mezcla de reacción se agita 2 horas, y se añade de nuevo NaBH<sub>4</sub> (0,12 g). Después de 30 minutos de agitación, se añade una disolución acuosa de HCl 3N con precaución y el etanol se evapora en vacío. El residuo recogido con tolueno (200 mL) se lava con una disolución acuosa de NaOH 40%. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, la evaporación bajo presión reducida da lugar a la obtención del intermedio **705** (4,4 g) utilizado sin tratamiento suplementario en la etapa siguiente.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  7,00 (m, 3H), 3,70 (cuad, 1H), 2,20 (dd, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,80-1,70 (3m, 10H), 1,30 (m, 1H), 1,20 (d, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2.922-2.850, 1.114



5

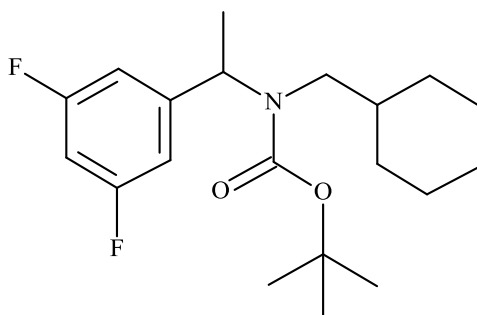
**705**

**Intermedio 706:**

Obtenido por protección del intermedio **705** según el protocolo descrito para el intermedio **158 (protocolo VI)**

10 **RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  7,10 (tt, 1H), 6,95 (d, 2H), 4,90 (s ancho, 1H), 3,00 (s ancho, 2H), 1,50 (d, 3H), 1,30 (s ancho, 9H), 1,70-0,75 (2m, 11H). **RMN  $^{19}\text{F}$**  : -110,7

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 1.686, 1.147



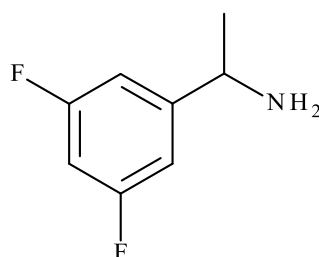
**706**

**Intermedio 278:**

Obtenido a partir del intermedio **489** según el **protocolo XII**

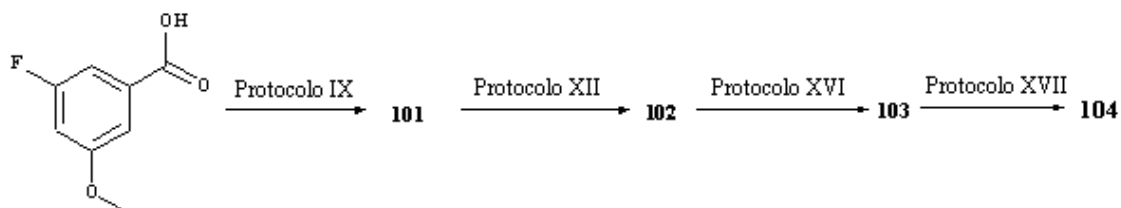
**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz ; CDCl<sub>3</sub>): 6,88 (d, 2H) ; 6,65 (tt, 1H), 4,10 (cuad, 2H) ; 1,53 (s ancho, 2H), 1,35 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.371, 3.298



**278**

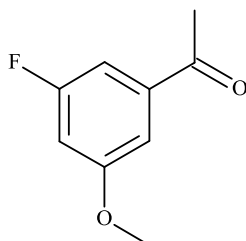
**Intermedio 104:**



**Intermedio 101:**

Obtenido a partir del ácido 3-fluoro-5-metoxibenzoico comercial y de bromuro de metilmagnesio según el **protocolo IX**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,20 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,50 (s, 3H)



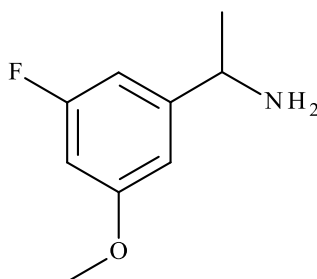
**101**

**Intermedio 102:**

Obtenido a partir del intermedio **101** según el **protocolo XII**

**RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz ; DMSO- $\text{d}_6$ ): 6,75 (t y d, 2H), 6,60 (d y t, 1H), 3,90 (cuad, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,20 (d, 6H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.750-2.750



5

**102**

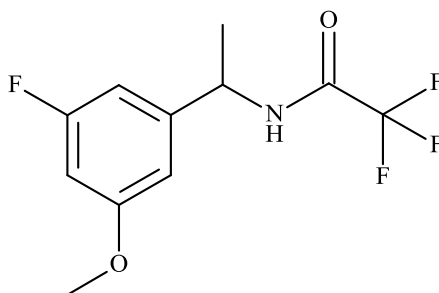
**Intermedio 103:**

Obtenido a partir del intermedio **102** según el **protocolo XVI**

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  6,60 (2m, 2H), 6,55 (t, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,10 (quint, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)

10

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.240, 1.694, 1.627, 1.595, 1.558



**103**

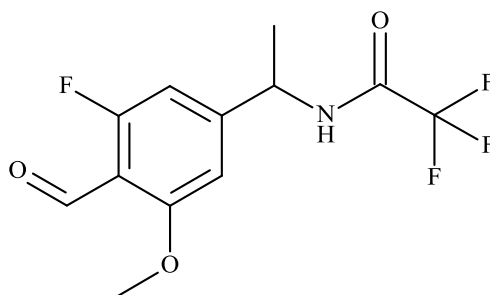
**Intermedio 104:**

Obtenido a partir del intermedio **103** según el procedimiento utilizado para la transformación del intermedio **93a** en intermedio **94** (**Protocolo XVII**)

15

**RMN  $^1\text{H}$**  (500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ): 10,30 (s, 1H), 9,90 (1, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,48 (dd, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.294, 1.688



**104**

**Intermedio 18:**

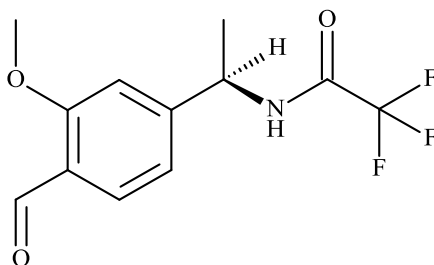
La preparación del intermedio **17** se describe en el **protocolo XVI**.

**5 Intermedio 18:**

Obtenido a partir del intermedio **17** según el procedimiento utilizado para la transformación del intermedio **93a** en intermedio **94** (**Protocolo XVII**)

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,31 (s, 1H), 9,94 (m, 1), 7,68 (d, 1H), 7,22 (s ancho, 1H) 7,05 (d ancho, 1H), 5,06 (cuad, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,48 (d, 3H)

**10 IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.299, 1.703, 1.672



**18**

**Intermedio 357:**

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

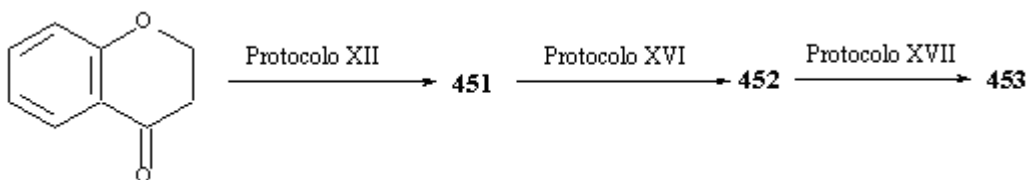
**15** Obtenido a partir de (S)-(-)-1-(3-metoxifenil)etilamina según los **protocolos XVI y XVII**

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,30 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,12 (cuad, 1H), 4,25 (t, 2H) 2,9-2,78 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,40 (d, 3H)

**RMN <sup>19</sup>F:** -72 (dd, 1F)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.298, 1.701, 1.673.

**Intermedio 453:**

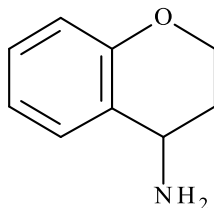


**Intermedio 451:**

Obtenido a partir de la 2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona comercial según el **protocolo XII**

5 **RMN <sup>1</sup>H** (300MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>): 8,70 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 2,20 (m, 2H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.400-2.250



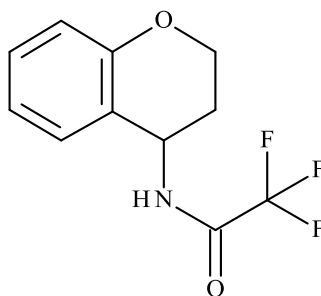
**451**

10 **Intermedio 452:**

Obtenido a partir del intermedio **451** según el **protocolo XVI**

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,90 (d, 1H), 7,20 (td, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,90 (td, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 2,10 (2m, 2H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.266, 1.699, 1.546, 754, 711

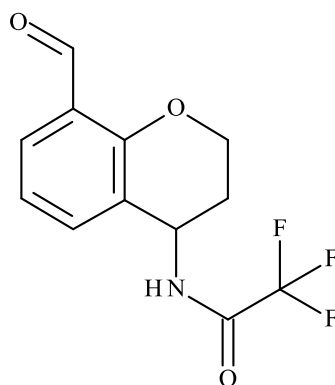


**452**

**Intermedio 453:**

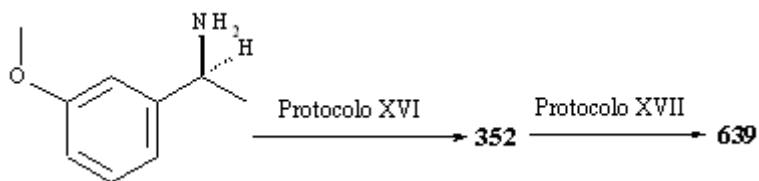
Obtenido a partir del intermedio **452** según el procedimiento utilizado para la transformación del intermedio **93a** en intermedio **94** (**Protocolo XVII**)

**RMN <sup>1</sup>H** (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10,35 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,05 (t, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,4-4,35 (2m, 2H), 2,20 (2m, 2H)



**453**

**Intermedio 639:**



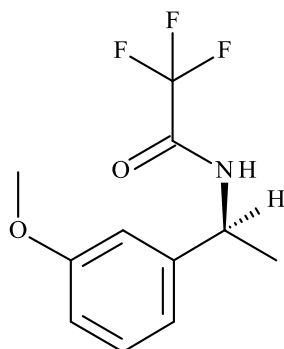
**Intermedio 352:**

Obtenido por protección de la (1S)-1-(3-metoxifenil)etanamina comercial según el **protocolo XVI**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,30 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 5,10 (quint, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,58 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.294, 1.697, 1.151

-134-



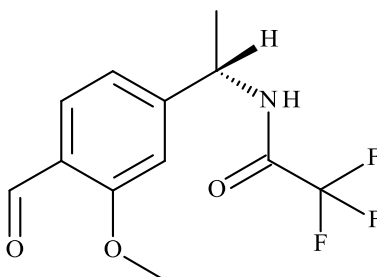
352

**Intermedio 639:**

Obtenido a partir del intermedio 352 según el procedimiento utilizado para la  
5 transformación del intermedio 93a en intermedio 94 (**Protocolo XVII**)

**RMN  $^1\text{H}$**  (500MHz, DMSO- $d_6$ ): 10,50 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H),  
6,60 (s ancho, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,60 (dd, 3H)

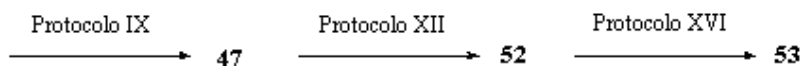
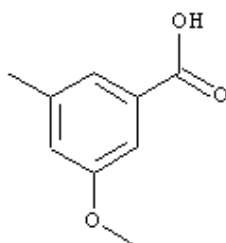
**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.324, 1.692-1.660



639

10

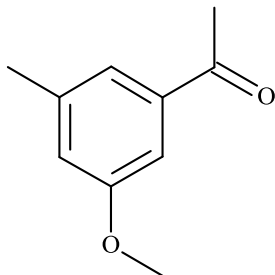
**Intermedio 53:**



**Intermedio 47:**

Obtenido a partir del ácido 3-metoxi-5-metilbenzoico comercial y de bromuro de metilmagnesio según el **protocolo IX**

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,26 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)



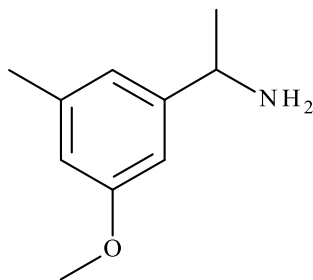
**47**

**Intermedio 52:**

Obtenido a partir del intermedio **47** según el **protocolo XII**

**RMN  $^1\text{H}$**  (400/500MHz ;  $\text{DMSO-d}_6$ ): 6,72 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,90 (cuad, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,70 s, 2H), 1,20 (s, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.750-2.750



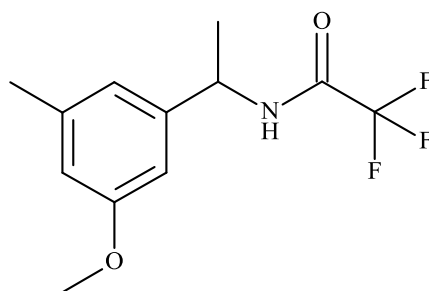
**52**

**Intermedio 53:**

Obtenido a partir del intermedio **52** según el **protocolo XVI**

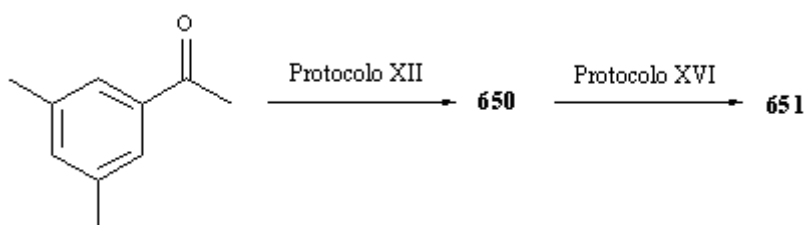
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  9,80 (d, 1H), 6,70-6,65 (3s ancho, 3H), 4,95 (quint, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,40 (d, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.295, 1.694, 1.596, 1.558, 1.185, 1.152, 847-685



53

**Intermedio 651:**

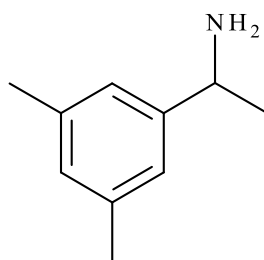


5 **Intermedio 650:**

Obtenido a partir de la 1-(3,5-dimetilfenil)etanona comercial según el **protocolo XII**

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz ; CDCl<sub>3</sub>): 7,00 (m, 2H) ; 6,90 (m, 1H), 4,05 (cuad, 1H) ; 2,30 (s, 6H), 1,50 (m, 2H), 1,35 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.364, 3.290



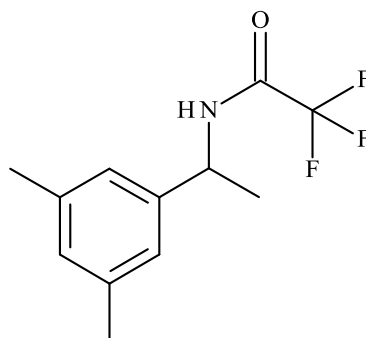
650

**Intermedio 651:**

Obtenido a partir del intermedio **650** según el **protocolo XVI**

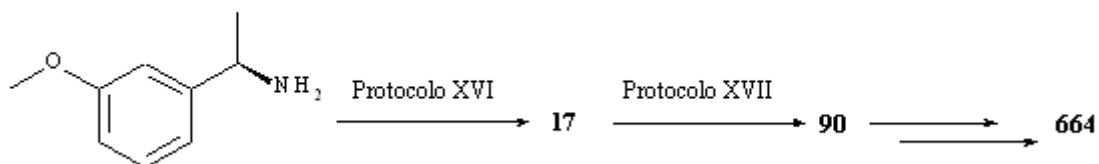
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 6,98 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,40 (s ancho, 1H), 5,05 (quint, 1H), 2,30 (s, 6H), 1,55 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.298, 1.694, 1.161



**651**

**Intermedio 664:**



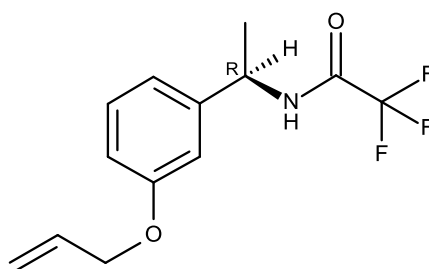
- 5 El intermedio **664** se ha preparado a partir del intermedio **90** (él mismo preparado según el **Protocolo XVII**, a partir del intermedio **17**, preparado según el **protocolo XVI**) según la secuencia siguiente:

**Intermedio 660:**

- 10 A una disolución del intermedio **90** (1 g, 4,3 mmoles) en DMF (25 mL) se añade carbonato de potasio (0,7 g) y después bromuro de alilo (0,4 mL, 4,5 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas, y se vierte sobre una mezcla hielo-agua. Después de decantar en presencia de éter etílico, la fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentra. El residuo obtenido se cromatografía en sílice (eluyente :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100%), el intermedio **660** (0,7 g) se obtiene en forma de un sólido.

- 15 **RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 9,70 (s ancho, NH), 7,25 (t, 1H), 6,95-6,80 (m, 3H), 6,10-5,95 (m, 1H), 5,30 (2dd, 2H), 4,95 (cuad, 1H), 4,55 (d, 2H), 1,45 (d, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.319, 1.693, 1.662, 1.157



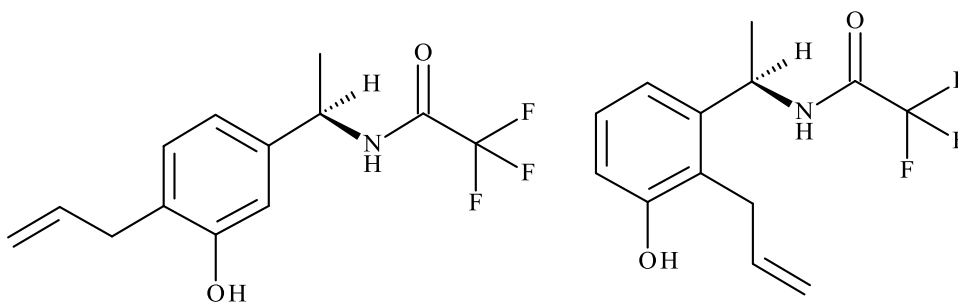
**660**

**Intermedio 662:**

Una mezcla del intermedio **660** (0,7 g) en dietilanilina (7 mL) se calienta a 210°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se lava con una disolución de HCl 1N, y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentra. La mezcla de los isómeros **661** y **662** se cromatografía en sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100%), se obtiene el isómero **662** (0,15 g).

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10,0-9,0 (2 s ancho, NH-OH), 7,05 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,18 (cuad, 1H), 4,90 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 1,40 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.461, 3.293, 1.698, 1.156



**661**

**662**

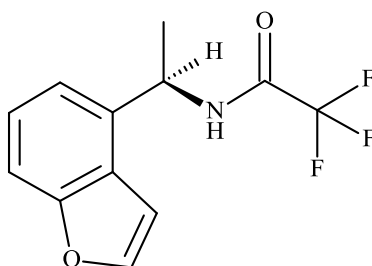
**Intermedio 663:**

A una disolución del intermedio **662** (2 g) en una mezcla de 1,4-dioxano (90 mL) y de agua (30 mL), se añaden sucesivamente OsO<sub>4</sub> (2,5% en *t*-BuOH) (1,48 g), 2,6-lutidina (1,68 mL), y NaIO<sub>4</sub> (6 g). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de decantar con AcOEt, la fase orgánica se lava con agua, con una disolución acuosa de HCl 1N y una disolución acuosa saturada de NaCl, la fase orgánica se

seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentra. El residuo (1 g) recogido con tolueno (100 mL) se ha tratado con ácido para-toluenosulfónico (0,5 g). La mezcla de reacción se calienta 1 hora a reflujo. La mezcla se concentra en vacío y el residuo se cromatografía en sílice (eluyente 100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). El intermedio **663** (1 g) se obtiene en forma de un sólido blanco.

5 **RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 9,80 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,50 (d ancho, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,20 (d ancho, 1H), 7,10 (d ancho, 1H), 5,30 (quint, 1H), 1,55 (d, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ )**: 3.276, 1.695



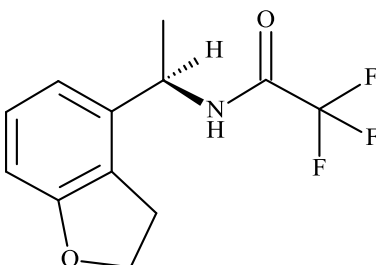
**663**

10 **Intermedio 664:**

El intermedio **663** (0,9 g, 3,5 mmoles) en disolución en etanol (90 mL) se hidrogena a presión atmosférica y temperatura ambiente en presencia de  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (0,25 g). El catalizador se filtra, y la concentración del filtrado da lugar a la obtención del intermedio **664** (0,8 g) que se utiliza en la etapa siguiente sin purificación suplementaria.

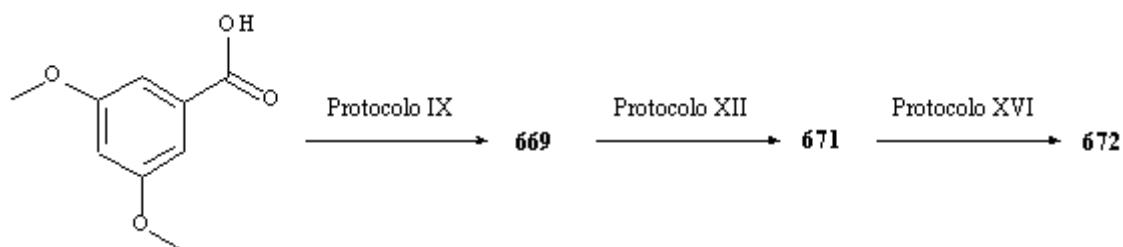
15 **RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 9,90 (s ancho, NH), 7,10 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,52 (t, 1H), 3,20 (t, 2H), 1,45 (d, 3H).

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ )**: 3.272, 1.696



**664**

## **Intermedio 672**

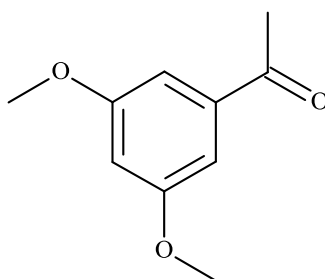


### **Intermedio 669:**

Obtenido a partir del ácido 3,5-dimetoxibenzoico comercial y de bromuro de metilmagnesio según el **protocolo IX**

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz ; DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,05 (d, 2H), 6,75 (m, 1H), 3,80 (s, 6H), 2,55 (s, 1H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 1.681



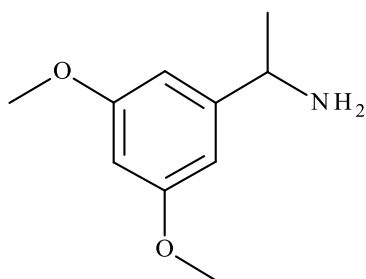
**669**

### **Intermedio 671:**

Obtenido a partir del intermedio **669** según el **protocolo XII**

**RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ): 6,50 (d, 2H) ; 6,32 (t, 1H), 4,02 (cuad, 1H) ; 3,80 (s, 6H), 1,50 (s, 2H), 1,35 (d, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.359, 3.295



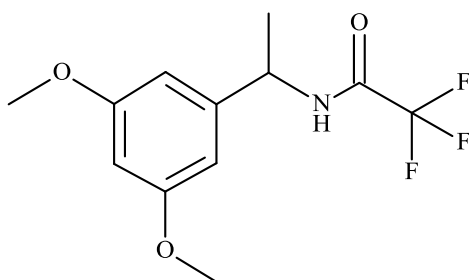
**671**

**Intermedio 672:**

Obtenido a partir del intermedio **671** según el **protocolo XVI**

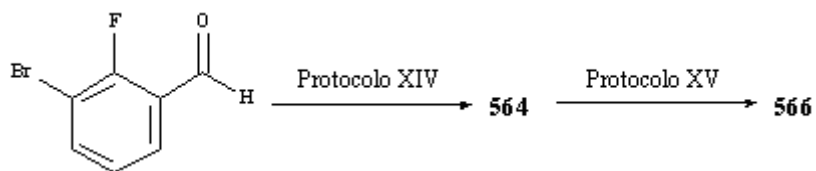
5 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,60 (d, 1H), 6,50 (d, 2H), 6,40 (t, 1H), 4,92 (m, 1H), 3,74 (s, 6H), 1,45 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.321, 1.698, 1.608, 1.553, 1.182-1.144



**672**

10 **Intermedio 566:**



**Intermedio 563:**

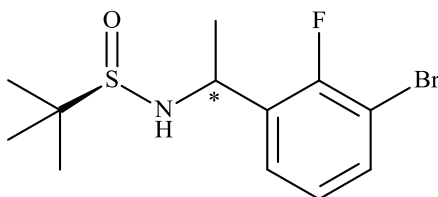
Obtenido por reacción de (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida con 3-bromo-2-fluorobenzaldehído comercial según el **protocolo XIV**

**Intermedio 564:**

Obtenido por tratamiento con MeMgBr (3M/éter) del intermedio **563** según el **protocolo XIV**

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,60-7,50 (2m, 2H), 7,16 (t, 1H), 5,53 (d, 1H), 4,7 (m, 1H), 1,48 (d, 3H), 1,09 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.189, 1.040



**564**

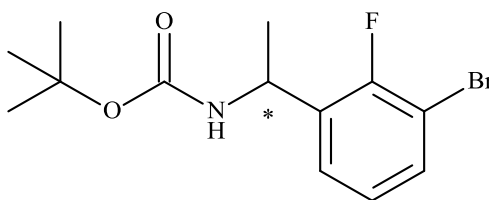
**Intermedio 566:**

Obtenido a partir del intermedio **564** según el **protocolo XV**

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,55 (2m, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 1,35 (s ancho, 9H), 1,3 (d, 3H)

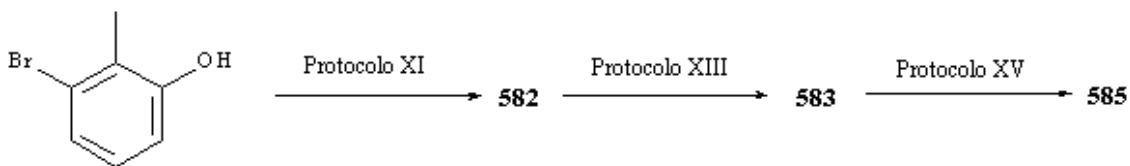
**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.360, 1.676

**α<sub>D</sub>** (589nm) = 35,09 (0,005 g/mL/MeOH) a 20°C



**566**

**Intermedio 585:**

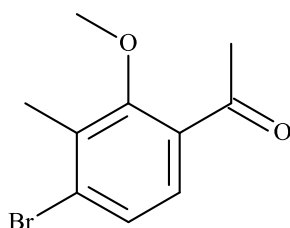


**Intermedio 582:**

Obtenido a partir de 3-bromo-2-metilfenol comercial según el **protocolo XI**, en presencia de yoduro de metilo en la última etapa

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,45 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,35 (s, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.681



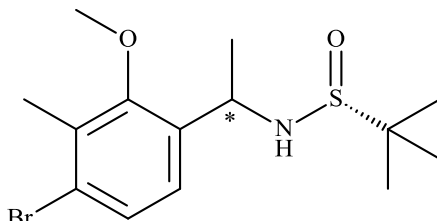
**582**

**Intermedio 583:**

Obtenido por reacción del intermedio **582** y de (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida según el **protocolo XIII**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,40 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 5,62 (d, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,33 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.215, 1.009



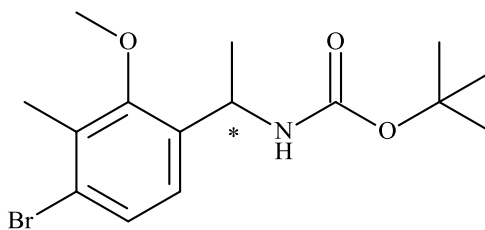
**583**

**Intermedio 585:**

Obtenido a partir del intermedio **583** según el **protocolo XV**

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,43 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,35 (s ancho, 9H), 1,21 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.353, 1.695



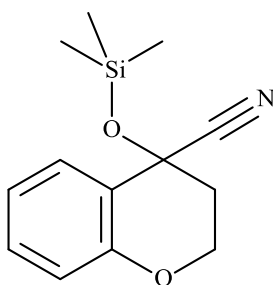
**585**

**Intermedio 748:**

**Intermedio 743:**

- 5 A una disolución de la 2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona comercial (20 g, 135 mmoles) en cloruro de metileno (400 mL) se añade ZnI<sub>2</sub> (0,8 g) y TMSCN (20 g, 201 mmoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente 20 horas, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (400 mL), se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra en vacío. El intermedio **743** se obtiene (32 g) en forma de un aceite que se utiliza en la
- 10 etapa siguiente.

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,47 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,88 (td, 1H), 6,75 (dd, 1H), 4,25 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 0,08 (s, 9H)



**743**

- 15 **Intermedio 745 e intermedio 746:**

A una disolución del intermedio **743** (2,7 g, 11 mmoles) en THF (20 mL) se añade una disolución de LiAlH<sub>4</sub> (1M/THF) (23 mmoles) diluida en THF (10 mL) y previamente enfriada a 0°C. La mezcla de reacción se agita 90 minutos a 5°C, y se trata sucesivamente con agua, una disolución acuosa de sosa al 20% y con agua. Las sales se filtran, el filtrado

se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, la fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra. El residuo (2,4 g) obtenido puesto en disolución en cloruro de metileno (20 mL) se trata con una disolución de anhídrido trifluoroacético (2 mL) en cloruro de metileno (15 mL). La mezcla de reacción se agita 20 horas a temperatura ambiente, y se concentra en vacío. El residuo obtenido se cromatografía en sílice (eluyente: ciclohexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 30/70 a 0/100). Se obtiene una mezcla de los intermedios **745** (exo) y **746** (endo) , mezcla que se utiliza en la etapa siguiente.

**Intermedio 745:**

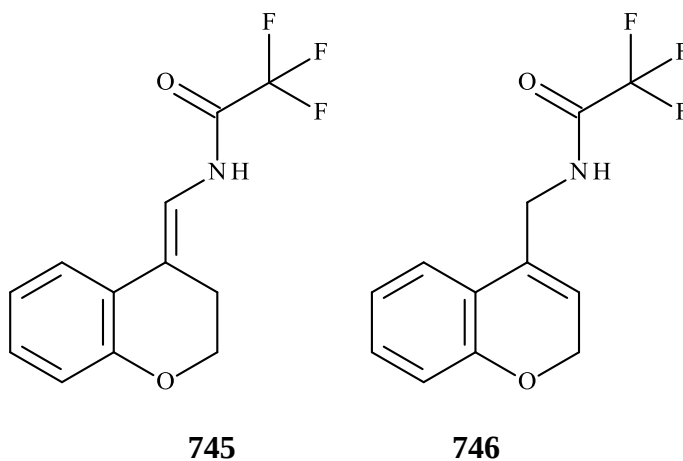
**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10,8 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,89 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 2,75 (t, 2H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.350, 1.693

**Intermedio 746:**

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,80 (s, 1), 7,22 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,75 (t, 1H), 4,75 (s ancho, 2H), 4,2 (s ancho, 2H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.300, 1.702, 1.150

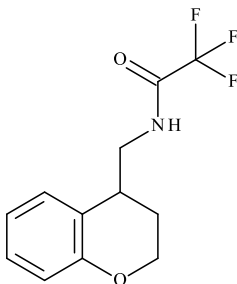


**Intermedio 747:**

La mezcla de intermedios **745** y **746** (12 g, 46 mmoles) en disolución en etanol (600 mL) se hidrogena a presión atmosférica y temperatura ambiente en presencia de Pd/C 10% (1,2 g). El catalizador se filtra, y la concentración del filtrado da lugar a la obtención del compuesto **747** (10 g) que se utiliza en el **Protocolo XVII** sin purificación suplementaria.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ): 9,70 (t, 1), 7,15 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,15-4,1 (m, 2H), 3,55-3,3 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 1,9-1,8 (m, 2H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.300, 1.702, 1.150



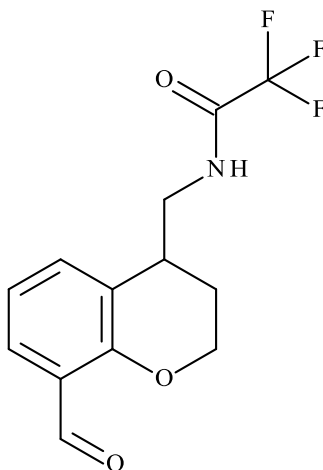
**747**

**Intermedio 748:**

Obtenido a partir del intermedio **747** según el procedimiento utilizado para la transformación del intermedio **93a** en intermedio **94** (**Protocolo XVII**)

**RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ): 10,30 (s, 1H), 9,70 (m, 1), 7,57 (dd, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,00 (t, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,48 (d, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3.300, 1.700, 1.672

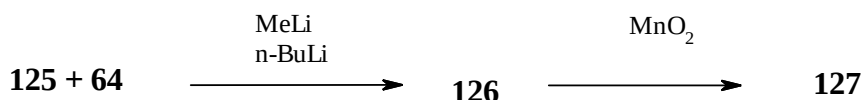


**748**

Reacciones de acoplamiento que dan lugar a los compuestos de la invención

**Protocolo XX: Preparación de los compuestos de fórmula (I) para los que X representa -C(=O)-**

Los compuestos de fórmula (I) para los que X representa -C(=O)- pueden prepararse por reacción de acoplamiento mediante un intercambio halógeno metal según el ejemplo de la síntesis del intermedio **127**:



**Intermedio 126:**

**(1-{4-[(1-etoxiisquinolein-5-il)(hidroxi)metil]-3,5-difluorofenil}etil)**

**carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución del intermedio **64** (3 g, 8,92 mmoles) en 36 mL de THF previamente enfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$  se añaden 5,5 mL (8,8 mmoles) de una disolución de MeLi 1,6N en pentano, manteniendo una temperatura interna inferior a  $-75^{\circ}\text{C}$ . Después de un contacto de 15 minutos, se añaden 3,54 mL (8,8 mmoles) de una disolución de *n*-BuLi 2,5N en hexano manteniendo la temperatura interna inferior a  $-75^{\circ}\text{C}$ . Después de un contacto de una hora, se añade una disolución del intermedio **125** (1,9 g, 9,83 mmoles) en 80 mL de THF manteniendo la temperatura inferior a  $-75^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agita a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante una hora, y se añade al medio una disolución de THF con 20% de agua. Después de volver a temperatura ambiente, el medio se decanta en presencia de acetato de etilo y de una disolución de NaCl saturada. La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . La evaporación bajo presión reducida da lugar a la obtención de un aceite, que se purifica en gel de sílice (eluyente  $\text{AcOEtCH}/\text{cloruro de metileno}$  10/90). El intermedio **126** (2,05 g) se obtiene en forma de un sólido amorfo incoloro.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8,17-8,14 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,38 (d ancho, 1H), 7,18 (d ancho, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,52 (s ancho, 1H), 6,34 (s ancho, 1H), 4,57 (m, 1H), 1,41 (t, 3H), 1,24 (d, 3H), 4,49 (cuad, 2H), 1,34-1,15 (2 s ancho, 9H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ )**: 3.312, 1.685, 1.161, 1.009, 855-804-757

**Intermedio 127:**

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

Una disolución del intermedio **126** (2,05 g, 4,47 mmoles) en 490 mL de cloruro de metileno se trata con 7,4 g (85 mmoles) de MnO<sub>2</sub>, la mezcla se agita durante 20 horas. La mezcla se filtra sobre célite®, la célite® se lava con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y después con AcOEt. La evaporación bajo presión reducida da lugar a la obtención de 1,85 g del intermedio **127** en la forma de un sólido blanco que puede utilizarse sin tratamiento suplementario en la etapa siguiente o purificarse en sílice (eluyente AcOEt/cloruro de metileno 5/95).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,1-8,2 (dd, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,3-1,45 (d y s, 12H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.362-3.309, 1.675, 1.523, 1.255-1.160, 856-811-788-752

Esta secuencia se ha utilizado para preparar los intermedios siguientes:

**Intermedio 7:**

**{1-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **5** y **3**

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,45 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,75 (m, 4H), 7,50 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.697, 1.654

**Intermedio 15:**

**{(1R)-1-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-3-metilfenil]etil}carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **13** y **3**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,46 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,32 (s ancho, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,20 (dl, 1H), 4,65 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,33 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.359, 1.680, 1.656

**Intermedio 34:**

**[5-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-6-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **32** y **3**

5 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,45 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10-6,90 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 2,90-2,60 (2m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,40 (s, 9H)

**Intermedio 42:**

10 **[5-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-6-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **40** y **3**:

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,45 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,52 (d ancho, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,71 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,35 (t, 3H)

15 **Intermedio 51:**

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

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **64** y **3**:

20 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,50 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.360, 1.684, 1.667, 1.634, 1.248-1.167, 862-824-761

**Intermedio 60c:**

**{1-[3-fluoro-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-5-metilfenil]etil}carbamato de *terc*-butilo**

25 Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento del carbamato del intermedio **60b** y **3**

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,40 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 4,70 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,40 (s ancho, 9H), 1,35 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.500-3.080, 1.695, 1.664, 1.619, 1.516, 1.164, 837-680

**Intermedio 75:**

**{1-[3-cloro-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **73** y **3**

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,40 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,45 (d, 1H),  
7,90 (dd, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (s ancho, 1H), 7,40 (dd, 1H), 4,70 (quint,  
1H), 1,40 (m, 12H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.500-3.060, 1.695, 1.664, 1.600, 1.510, 1.163, 834-647

**Intermedio 89:**

**[5-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-6-metoxi-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **87** y **3**

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,40 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,30 (d ancho, 1H), 8,20 (d,  
1H), 7,80 (d ancho, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,85 (m, 1H), 3,40 (s, 3H),  
3,00-2,70 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,30 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.390-3.240, 1.702, 1.654

**Intermedio 114:**

**{1-[3-fluoro-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-2-metilfenil]etil}carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **112** y **3**

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,50 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,20 (d, 1H),  
7,95 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 2,22 (s,  
3H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.360, 1.680, 1.655, 1.615, 1.525

**Intermedio 122:**

**{1-[8-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]etil}carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **120** y **3**

**RMN <sup>1</sup>H** (400/500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,40 (1H), 8,60 (1H), 8,35 (1H), 8,30 (1H), 7,92  
(1H), 7,75 (1H), 7,45 (1H), 7,05-7,00 (2H), 4,95 (1H), 4,28-4,00 (4H), 1,40 (9H), 1,30  
(3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.358, 1.677, 1.246-1.161-1.058, 833-787-760

**Intermedio 137:**

**{1-[3-cloro-5-fluoro-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **135** y **3**

5 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,50 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 1,40 (s ancho, 9H), 1,38 (d, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,38 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.400, 1.675, 1.615-1.569, 1.245-1.164, 837-761

**Intermedio 160:**

10 **{2-[3,5-difluoro-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]propan-2-il}carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **158** y **3**

15 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,50 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,05 (d ancho, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (s ancho, 1H), 7,20 (d, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,35 (s ancho, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.256, 3.206, 1.708, 1.663, 1.633

**Intermedio 165:**

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

20 Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **146** y **125**

**RMN <sup>1</sup>H** (400/500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d ancho, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,55 (d ancho, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.300, 1.677, 1.260

25 **Intermedio 170:**

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

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **145** y **125**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.363, 1.681

5 **Intermedio 172:**

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

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **158** y **125**

10 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20-8,10 (dd, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (d, 2H), 4,55 (q, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s ancho, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.712, 1.682, 1.670

**Intermedio 176:**

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

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **174** y **125**

15 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,54 (dt, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,14 (d ancho, 1H), 8,05 (d ancho, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,14 (m, 2H), 4,57 (cuad, 2H), 4,24 (d, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,41 (s ancho, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.327, 1.673, 1.251-1.160, 1.040

**Intermedio 178:**

20 **(1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}etil)carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **112** y **125**

25 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (dt, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,55 (q, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.340, 1.703, 1.660.

**Intermedio 180:**

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

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **40** y **125**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,47 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (t y m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (d ancho, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 4,71 (quint, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 1,48 (t, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,40 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.344, 1.681, 1.655

**Intermedio 189:**

**{2-[3-cloro-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]propan-2-il}carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **187** y **3**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,48 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,44 (d ancho, 1H), 7,83 (d ancho, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48 (s ancho, 1H), 7,46 (d ancho, 1H), 7,37 (s ancho, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,35 (s ancho, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.265, 1.707-1.657

**Intermedio 202:**

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

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **200** y **125**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,44 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,47 (t, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.366, 1.681, 1.670, 1.615-1.572, 1.291-1.265-1.251-1.167, 808-781-755

**Intermedio 213:**

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

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **211** y **125**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 5,30 (m, 1H), 4,59 (cuad, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,52 (d, 3H), 1,49 (t, 3H), 1,43 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.673, 1.632, 1.615

**Intermedio 219:**

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

- 5      Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **217** y **125**  
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,44 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,87 (dl, 1H), 7,69 (t, 1H),  
7,67 (d, 1H), 7,62 (dl, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,56 (cuad, 2H), 2,21  
(s, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,37 (s ancho, 9H), 1,29 (d, 3H)  
**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.362, 1.738, 1.681-1.666, 1.527, 1.291-1.165

10      **Intermedio 227:**

**{(1S)-5-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}carbamato      de  
*terc*-butilo**

- Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **615b** y **125**  
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,40 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,72 (t, 1H),  
15      7,60 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,55  
(cuad, 2H), 2,90 (dd, 1H), 2,80 (dd, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,42 (s, 9H)  
**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.330, 1.708-1.694, 1.656, 1.266-1.244, 810-756

**Intermedio 247:**

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

- Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **245** y **125**  
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (m, 2H),  
7,55 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,45  
(t, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)  
25      **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.341, 1.702, 1.666

**Intermedio 257:**

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

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **255** y **125**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 2,30 (2s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,25 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.346, 1.701, 1.659

5 **Intermedio 273:**

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

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **13** y **125**

10 **RMN <sup>1</sup>H** (300/400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,42 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (dl, 1H), 7,30 (s ancho, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,18 (d ancho, 1H), 4,65 (quint, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s ancho, 9H), 1,32 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.336, 1.697, 1.657

**Intermedio 312:**

15 **(1-{2-etoxi-4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3-fluorofenil}etil)carbamato de terc-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **310** y **125**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 4,05 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (d, 3H), 1,30 (d, 3H)

20 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.348, 1.710, 1.661

**Intermedio 315:**

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

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **313** y **125**

25 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.392-3.355, 1.685, 1.649

**Intermedio 351:**

**[(1R)-1-{8-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il}etil]carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **349b** y **125**

5 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,41 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,7,77 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,26 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.346, 1.703, 1.656, 1.614

**Intermedio 373:**

10 **[(1S)-1-{8-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il}etil]carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **371** y **125**

15 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,41 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,76 (d, 1H) , 7,66 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,26 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.346, 1.703, 1.656, 1.614

**Intermedio 391:**

**[(1S)-1-{8-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il}etil]carbamato de *terc*-butilo**

20 Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **13** y **294**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,36 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (d ancho, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,54 (cuad, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,37 (s ancho, 9H), 1,32 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.350, 1.677, 1.658

25 **Intermedio 408:**

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

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **313** y **301**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,40 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,50 (cuad, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,35 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.410, 1.700, 1.662

5 **Intermedio 462:**

**[(1R)-1-{4-[(1-etoxi-4-metilisoquinolein-5-il)carbonil]-3-metilfenil}etil]**

**carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **13** y **302**

10 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,40 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,50 (cuad, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,35 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.335, 1.698, 1.662

**Intermedio 542:**

**[(1R)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3-fluoro-5-metoxifenil}etil]**

15 **carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **540** y **125**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,5 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 3,7 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,4 (s, 9H), 1,35 (d, 3H)

20 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.389, 1.680, 1.168

**Intermedio 591:**

**{1-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **589** y **3**

25 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,45 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,75 (m, 4H), 7,50 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.697, 1.654

**Intermedio 596:**

**{(1S)-1-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **594** y **3**

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,45 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,95 (d, 1H),  
5 7,75 (m, 4H), 7,50 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.697, 1.654

**Intermedio 603:**

**{2-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]propan-2-il}carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **601** y **3**

10 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,50 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,90 (d ancho,  
1H), 7,80 (m, 2H), 7,75-7,5 (dd, 4H), 7,30 (m, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,30 (m, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.697, 1.654

**LCMS [M+H]<sup>+</sup>** = 391

**Intermedio 610:**

15 **{1-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **608** y **3**

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,50 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,9-7,7 (m,  
4H), 7,8-7,5 (dd, 4H), 2,40 (m, 4H), 2,05-1,8 (m, 2H), 1,30 (m, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.697, 1.654

20 **LCMS [M+H]<sup>+</sup>** = 403

**Intermedio 617:**

**[(1R)-5-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **615a** y **3**

25 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,50 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,90 (d, 1H),  
7,80 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (d y s, 2H), 7,35 (t ancho, 1H), 5,05 (m, 1H), 2,9-2,8 (m,  
2H), 2,4-1,85 (m, 2H), 1,45 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.300, 1.692-1.654

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

**Intermedio 619:**

**[(1S)-5-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **615b** y **3**

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,40 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,90 (d, 1H),  
5 7,85 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,0-2,7 (2m, 2H),  
2,41-1,9 (2m, 2H), 1,45 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.300, 1.692-1.654

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

10 **Intermedio 625:**

**{4-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-il}carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **623** y **3**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,45 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,92 (d, 1H),  
15 7,80 (d y t, 2H), 7,76/7,55 (2d, 4H), 7,40 (s ancho, 1H, NH), 3,70 (m, 4H), 2,2/1,9 (2m, 4H), 1,35 (s ancho, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.300, 1.708-1.695, 1.655

**Intermedio 635:**

**[5-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-1-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **633** y **3**

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,40 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,90 (d, 1H),  
20 7,80 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (s ancho, 1H, NH), 3,00-2,8 (m, 2H), 2,55-1,95 (2m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,30 (s ancho, 9H)

25 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.340-3.230, 1.700, 1.653, 1.616

**Intermedio 637:**

**{(1S)-1-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-3-metilfenil]etil}carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **313** y **3**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,46 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,32 (s ancho, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,20 (dl, 1H), 4,65 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,33 (d, 3H)

**Intermedio 647:**

5 **[5-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **645** y **3**

10 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,30 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,10 (m, 1H, NH), 6,95 (s, 1H), 5,00 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,75-2,90 (2m, 2H), 2,40 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,45 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.400-3.200, 1.700, 1.651

**Intermedio 686:**

**{1-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-3-metoxifenil]etil}carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **684** y **3**

15 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,40 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,70 (tl, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.400-3.150, 1.702-1.656, 1.607, 1.243, 1.164, 1.032, 832-760

**Intermedio 718:**

20 **(1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3-fluoro-2-(2-metilpropoxi)fenil}etil)carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento del intermedio *terc*-butilcarbamato de **714** y **125**

25 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (t y m, 2H), 7,53 (d, 1H, NH), 7,34 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,68 (cuad., 2H), 3,78 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,46 (t, 3H), 1,36 (s ancho, 9H), 1,30 (d, 3H), 0,98 (d, 6H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.354, 1.704, 1.662, 1.264, 1.161, 813, 759

**Intermedio 728:**

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

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **726** y **125**

5 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,46 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,90 (dl, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,66 (dl, 1H), 7,51 (dl, 1H, NH), 7,45-7,30 (m, 6H), 5,21 (dd, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,58 (cuad, 2H), 1,48 (t, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.350, 1.679, 1.657, 1.619

**Intermedio 757:**

10 **[(1R)-1-{4-[(8-cloroisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil]carbamato de *terc*-butilo**

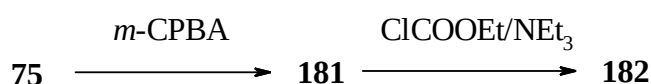
Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **5** y **755**

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,70 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,53 (d, 1H, NH), 7,47 (d, 2H), 4,70 (quint., 1H), 1,36 (s, 9H), 1,32 (d, 3H)

15 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.378, 1.674, 1.669, 1.245, 1.168, 1.062, 836

**Intermedio 182:**

Obtenido en dos etapas a partir del intermedio **75**



**Intermedio 181:**

20 **(1-{3-cloro-4-[(2-oxidoisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil)carbamato de *terc*-butilo**

El intermedio **75**, tratado según el protocolo descrito para el intermedio **123**, se ha transformado en **181**.

**MS (DEI 70 eV) = 426,1**

**Intermedio 182:**

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

A una disolución del intermedio **181** (1,1 g, 2,57 mmoles) en etanol (680 mL), a temperatura ambiente se añaden sucesivamente cloroformato de etilo (0,9 mL) y después de 5 minutos NEt<sub>3</sub> (1,9 mL), El medio de reacción se agita 10 minutos a temperatura ambiente, y se añade de nuevo cloroformato de etilo (0,9 mL). Después de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentra en vacío. El residuo recogido con agua se extrae en presencia de cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentra. Por cromatografía en sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 100/0 a 90/10) se obtiene el intermedio **182** (0,5 g)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,50 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,55 (s ancho, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.336, 1.694, 1.668

Este procedimiento se ha aplicado para preparar el intermedio **191** resultante del intermedio **189**:

**Intermedio 191:**

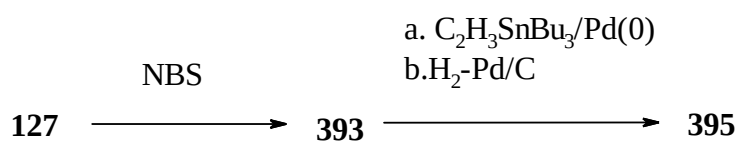
**(2-{3-cloro-4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,48 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,78 (d ancho, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (s ancho, 1H), 7,45 (d ancho, 1H), 7,36 (s ancho, 1H), 4,57 (cuad, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,46 (t, 3H), 1,35 (s ancho, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.350, 1.698, 1.666, 1.243-1.159

**Intermedio 395:**

Obtenido en tres etapas a partir del intermedio **127**



**Intermedio 393:**

**(1-{4-[(4-bromo-1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil)**

**carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución del intermedio **127** (2,7 g, 5,9 mmoles) en DMF (65 mL) se añade *N*-bromosuccinimida (1 g, 6 mmoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se recoge con AcOEt y con agua, la fase orgánica se lava con una acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Por cromatografía en sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 100/0 a 95/5) se obtiene el intermedio **393** en forma de un sólido amorfo (1,35 g).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,43 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,52 (d ancho, 1H), 7,16 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,56 (cuad, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,37 (s ancho, 9H), 1,30 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.346, 1.708, 1.678

**Intermedio 395:**

**(1-{4-[(1-etoxi-4-etilisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil)**

**carbamato de *terc*-butilo**

**Etapas 1:**

A una disolución desgaseada con N<sub>2</sub>, del intermedio **393** (1,6 g) en DMF (33 mL) se añaden vinil-tributil-estaño (0,89 mL) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (56 mg). La mezcla se calienta a 100°C durante 5 horas. Después de volver a temperatura ambiente, el medio se trata con una disolución de KF al 10% acuosa, las sales se filtran y el filtrado se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentra en vacío. El producto esperado se obtiene por cromatografía en sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 100/0 a 90/10) en forma de un sólido amorfo (0,9 g).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,61 (dd, 1H), 5,43 (d, 1H), 5,08 (d, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,57 (cuad, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,37 (s ancho, 9H), 1,30 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.344, 1.710, 1.673, 1.631

Etapla 2:

Una disolución del intermedio obtenido en la etapa 1 anterior (0,94 g, 1,95 mmoles) en etanol (90 mL) se hidrogena a presión atmosférica de H<sub>2</sub> y a temperatura ambiente en presencia de Pd/C 10% (0,2 g) durante 24 horas. Se añade una nueva carga de Pd/C al 10% y la mezcla se hidrogena 24 horas suplementarias, el catalizador se filtra y el filtrado se concentra en vacío. Por cromatografía en sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ciclohexano 20/80 a 100/0 y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 95/5) se obtiene el intermedio **395** en forma de un sólido amorfo (0,5 g).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,50 (d ancho, 1H), 7,20 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 2,65 (cuad, 2H), 1,50 (t, 3H), 1,35 (s ancho, 9H), 1,32 (d, 3H), 1,20 t, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.340, 1.678

El intermedio **433** se ha obtenido por cloración (con *N*-clorosuccinimida) del intermedio **170** o (1-{4-[(4-cloro-1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil)carbamato de *terc*-butilo.

**Intermedio 433:**

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

A una disolución de **170** (1 g, 2,19 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (30 mL) se añade *N*-clorosuccinimida (0,3 g, 2,3 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 horas, y el disolvente se evapora en vacío. El residuo recogido con AcOEt se lava con agua, la fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Por cromatografía en sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 98/2) se obtiene el intermedio **433** en forma de un sólido amorfo (0,6 g).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,43 (dd, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,57 (cuad, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,31 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.350, 1.712-1.680

**Intermedio 434:**

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

Obtenido a partir de **165** según el protocolo descrito para la preparación del intermedio **433**.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,43 (dd, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,57 (cuad, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,31 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.500-3.400, 1.679-1.632

**Intermedio 688:**

**{1-[3-hidroxi-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido en dos etapas, por tratamiento del intermedio **686** con BBr<sub>3</sub> en cloruro de metileno, y un tratamiento del intermedio fenol formado **687** en presencia de Boc<sub>2</sub>O y de NEt<sub>3</sub>

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,30, 9,50, 8,60, 8,40, 7,95, 7,90, 7,82, 7,50, 7,32, 6,97, 6,88, 4,62, 1,40, 1,35

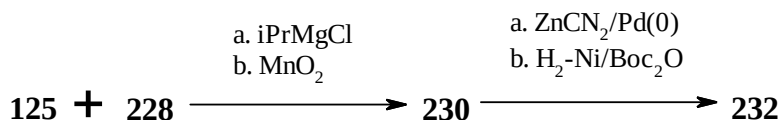
**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.330, 1.699

**LCMS [M+H]<sup>+</sup> =** 392

**Intermedio 230:**

**(4-bromo-2,5-difluorofenil)(isoquinolein-5-il)metanona**

Obtenido por oxidación del intermedio **229** resultante del acoplamiento de **228** y **125** según el protocolo siguiente:



**Etapas 1:**

Se solubilizan 500 mg (1,83 mmoles) de 1,4-dibromo-2,5-difluorobenceno **228** en 10 mL de THF anhidro. Se enfría a -50°C bajo argón y se añade gota a gota 1 mL (2 mmoles, 1,1 eq.) de una disolución 2M en THF de isopropil cloruro de magnesio. La temperatura se

mantiene entre -50°C y -40°C. Se deja agitar 30 minutos a -50°C y se controla el avance de la reacción por HPLC (aproximadamente 75%). Se añade, siempre a -50°C, una disolución de 0,37 g ( 1,83 mmoles, 1 eq.) de **125** en 3 mL de THF anhidro. Se deja subir a -10°C. Un control de la reacción por HPLC muestra la formación de 68% del alcohol deseado. Se hidroliza con 15 mL de HCl 1N. Se extrae 3 veces con 25 mL de éter, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo obtenido cristaliza en diclorometano. El sólido se filtra y se seca para proporcionar 280 mg de producto esperado en la forma de un sólido. Los jugos de las cristalizaciones se evaporan a sequedad y se purifican por cromatografía flash en 40 g de sílice, eluyente: gradiente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt : 99-1 a 90-10 para proporcionar 200 mg del intermedio purificado.

**RMN <sup>1</sup>H** (400/500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,18 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H) , 6,41 (d, 1H), 4,52 (cuad, 2H), 1,45 (t, 3H).

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.621

#### Etapas 2:

La oxidación con MnO<sub>2</sub> del intermedio obtenido anteriormente da lugar al intermedio **230**:

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,50 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,70 (t, 1H), 4,58 (cuad, 2H), 1,46 (t, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.211, 1.652

#### **Intermedio 232:**

##### **[3-fluoro-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)bencil]carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido a partir de **230** según el protocolo siguiente:

#### Etapas 1:

Se ponen en disolución en 2 mL de DMF anhidro desgaseado con argón 220 mg (0,558 mmoles) del intermedio **230**. Se añaden a esta disolución, bajo argón, 11 mg (0,055 mmoles, 0,1 eq.) de CuI, 92 mg (0,558 mmoles, 1 eq.) de yoduro de potasio y 20 mg (0,11 mmoles, 0,2 eq.) de fenantrolina. Se calienta a 110 °C durante 18 h. Un control por HPLC muestra una conversión del 90% en derivado yodado. Se añaden 36 mg (0,0558 mmoles, 1 eq.) de cianuro de potasio y se continúa el calentamiento a 110°C

durante 3 horas. La conversión es incompleta y permanece un 20% de derivado yodado. Se vuelven a añadir 5 mg (0,077 mmoles, 0,13 eq.) de KCN. Se calienta 3 horas más a 110°C. Se enfría el medio de reacción y se hidroliza en 10 mL de agua. La mezcla se filtra, el sólido se lava 3 veces con agua. Se añade al filtrado una disolución acuosa amoniacal al 5% y acetato de etilo. Precipita un sólido. Se filtra, se lava con acetato de etilo y agua. La fase de acetato de etilo se decanta, se lava con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora para proporcionar 170 mg de un residuo que se purifica por cromatografía flash en 12 g de sílice, eluyente = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100% para proporcionar 100 mg del intermedio esperado.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,95 (dd, 1H), 7,70 (m, 1H), 4,60 (cuad, 2H), 1,45 (t, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 2.244, 1.663

#### Etapas 2:

La reducción del intermedio obtenido en la etapa 1 según el protocolo descrito para el intermedio 223 da lugar al intermedio 232

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,49 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 4,22 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 9H)

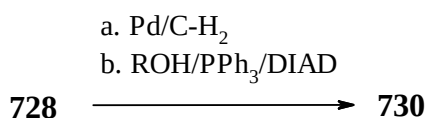
**RMN <sup>19</sup>F** : -123, -117

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.351, 1.676-1.662.

#### **Intermedio 730:**

**(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-5-fluorofenil}etil)carbamato de *terc*-butilo**

El intermedio 730 se ha obtenido en dos etapas a partir del intermedio 728:



#### Etapas 1:

El intermedio 728 o (1-{2-(benciloxi)-4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-5-fluorofenil}etil)carbamato de *terc*-butilo se ha transformado en derivado fenólico

correspondiente según las condiciones descritas para la obtención del compuesto **553** (intermedio de **555**).

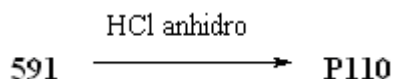
Etapas 2:

El intermedio fenólico obtenido anteriormente (1 g, 2,2 mmoles) se pone en disolución en THF y en presencia de dimetil-etanol-amina comercial (0,22 mL) se trata con tri-fenilfosfina (0,87 g, 3,3 mmoles) y diisopropilazodicarboxilato (0,65 mL, 3,3 mmoles). la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de concentrar en vacío, el residuo se cromatografía en sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 90/10), el sólido obtenido se recristaliza en metanol. El intermedio **730** se obtiene en forma de un sólido (0,36 g).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,55 (d, 1H, NH), 7,30 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,00 (quint, 1H), 4,60 (cuad, 2H), 4,10 (t, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,50 (t, 3H), 1,40 (s ancho, 9H), 1,30 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.410, 1.679, 1.630, 1.533, 1.1.66

Los intermedios cetonas obtenidos por el protocolo **XX** se han desprotegido en medio ácido para dar lugar a los productos finales, tal como en el ejemplo del producto **P110**:



**Producto P110:**

**Hidrocloruro de [4-(1-aminoetil)fenil](isoquinolein-5-il)metanona**

A una disolución del intermedio **591** (2,9 g, 7,7 mmoles) en Et<sub>2</sub>O (60 mL) se añade una disolución de éter clorhídrico 2N (30 mL). La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 días. El precipitado recogido sobre frita se seca en vacío, se obtiene el producto **P110** en forma de un sólido blanco (2,05 g).

Los intermedios cetonas 1-etoxiisoquinolein-5-ilo se han desprotegido según uno de los dos ejemplos descritos a continuación para **P17** y **P68**:

**Producto P17:**

**Hidrocloreuro de [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](1-hidroxiisoquinolein-5-il)metanona**

Una mezcla de 11,86 g (36 mmoles) del intermedio **127** en 710 mL de HCl 4N se calienta a 80°C durante 48h. Después de control por HPLC, el medio se enfría a 0°C y el sólido se filtra sobre frita lo que da lugar a la obtención de 8,2 g de producto **P17** en forma de un sólido blanco (1,1% de producto de desaminación).

**Producto P68:**

**Metanosulfonato de 5-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2-metilbenzoil}-3-metilisoquinolein-1(2H)-ona**

Una disolución del intermedio **391** (0,7g, 1,58 mmoles) en una mezcla 1,4-dioxano/agua (14 mL/4 mL) y ácido metano sulfónico (0,51 mmoles) se calienta a 80°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentra en vacío y el residuo se recoge con CH<sub>3</sub>CN. El sólido resultante se filtra y se seca en vacío. El producto **P68** se obtiene en forma de un sólido.

| Producto  | Resultante de | Nomenclatura<br>Descripción analítica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P1</b> | <b>7</b>      | <p><b>Dihidrocloreuro de {4-[(1R)-1-aminoetil]fenil}(isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,80 (s, 1H), 8,75 (m, 3H), 8,65 (2d, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,88 (t, 2H), 7,75 (d, 2H), 4,50 (m, 1H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.000-2.000, 1.650</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 277,1341, medido 277,1357</p> <p><b>Pureza óptica :</b> (Columna ADH 5µm 4,6x250mm, eluyente: EtOH/trietilamina 1000/1, detección: 265nm) : &gt; 99%. (ausencia de <b>P111</b>)</p> |

|           |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P2</b> | <b>15</b> | <p><b>Hidrocloreuro de {4-[(1<i>R</i>)-1-aminoetil]-2-metilfenil}(isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,88 (s, 1H), 8,74 (m, 4H), 8,68 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,62 (s ancho, 1H), 7,48 (d ancho, 1H), 7,42 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,56 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.000-2.000, 1.654</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 291,1497, medido 291,1525</p> <p><b>Pureza óptica :</b> (Columna ADH 5µm 4,6x250mm, eluyente: EtOH/dietilamina 100/0,1, detección: 270nm) : &gt; 99%. (ausencia de <b>P121</b>)</p> <p><b>α<sub>D</sub></b> (589nm) = 7 (c = 0,004 g/mL, MeOH) a 20°C</p> |
| <b>P4</b> | <b>34</b> | <p><b>Dihidrocloreuro de (1-amino-6-metil-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-5-il)(isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,85 (s, 1H), 8,88-8,55 (3d, 3H), 8,75 (m, 3H), 8,00 (d y t, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,00-2,80 (2m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,50-2,02 (2m, 2H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.100-2.200, 1.657</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 303,1497, medido 303,1511</p>                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>P5</b> | <b>42</b> | <p><b>Dihidrocloreuro de [4-(1-aminoetil)-2-fluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,95 (s, 1H), 9,00 (s ancho, 3H), 8,80 (2dd, 2H), 8,62 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,72-7,58 (m, 2H), 7-6,50 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 1,60 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.000-2.000, 1.663</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 295,1247, medido 295,1249</p>                                                                                                                                                                                                                                   |

|            |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P6</b>  | <b>51</b>  | <p><b>Dihidrocloruro de [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,70 (s, 1H) 8,90 (d, 1H) 8,80 (d y m, 4H) 8,70 (d, 1H) 8,25 (d, 1H) 7,95 (t, 1H) 7,60 (d, 2H) 4,60 (sept, 1H) 1,60 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.280-2.000, 1.673</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 313,1152, medido 313,1167</p>                        |
| <b>P8</b>  | <b>60c</b> | <p><b>Dihidrocloruro de [4-(1-aminoetil)-2-fluoro-6-metilfenil](isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,90 (m, 1H), 9,10 (m, 1H), 8,80 (m, 4H), 8,70 (d, 2H), 8,60 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,50 (s y d, 2H), 4,50 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,60 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.385-1.900, 1.660</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 309,1403, medido 309,1403</p> |
| <b>P11</b> | <b>75</b>  | <p><b>Dihidrocloruro de [4-(1-aminoetil)-2-clorofenil](isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,90 (s y d y m, 5H), 8,80 (d, 1H), 8,70 (d, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,90 (s ancho, 1H), 7,70 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 1,60 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.290-1.910, 1.663</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 310,0873, medido 310,0859</p>             |
| <b>P12</b> | <b>89</b>  | <p><b>Dihidrocloruro de (1-amino-6-metoxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)(isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,60 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,65 (d, 1H), 8,44 (d, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,10-2,85 (m, 4H), 2,40-2,20 (m, 2H), 1,65 (s, 3H)</p>                                                                                                                                                                       |

|            |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |            | <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 2.800-2.056, 1.654</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 333,1603, medido 333,1616</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>P15</b> | <b>114</b> | <p><b>Dihidrocloruro de [4-(1-aminoetil)-2-fluoro-3-metilfenil](isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,95 (s, 1H), 8,80 (m, 4H), 8,25 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,65 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.400-2.200, 1.668</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 309,1403, medido 309,1391</p>                                   |
| <b>P16</b> | <b>122</b> | <p><b>Dihidrocloruro de [8-(1-aminoetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il](isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,90 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,70 (m, 6H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.200-2.400, 165</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 335,1396, medido 335,1392</p> |
| <b>P17</b> | <b>127</b> | <p><b>Hidrocloruro de [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](1-hidroxiisoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,60 (s ancho, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,50 (m, 3H), 7,90 (dd, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,50 (d, 2H), 4,53 (cuad, 1H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.000-2.500, 1.674</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 329,1102, medido 329,1102</p>          |

|            |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P18</b> | <b>137</b> | <p><b>Dihidrocloruro de [4-(1-aminoetil)-2-cloro-6-fluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,80 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,85 (d ancho, 4H), 8,20 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 4,55 (t, 1H), 1,60 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.100-2.400, 1.675</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClFN<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 329,0857, medido 329,0846</p>                                                                                                                                                                                                              |
| <b>P24</b> | <b>160</b> | <p><b>Dihidrocloruro de [4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,84 (s, 1H), 9,10 (m, 4H), 8,94 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,64 (d, 2H), 1,71 (s, 6H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.200-2.300, 1.674.</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 327,1309, medido 327,129</p>                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>P25</b> | <b>165</b> | <p><b>Hidrocloruro de {4-[(1S)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(1-hidroxiisoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (s, 1H), 8,90 (s ancho, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,40 (s, 2H), 4,55 (cuad, 1H), 1,60 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.200-2.300, 1.673, 1.631</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 329,1102, medido 329,1112</p> <p><b>Pureza óptica</b> (SFC: Chiralpak ID 3μM 4,6x250 mm ; eluyente: CO<sub>2</sub>/ (isopropanol/dietilamina:100/0,5) : 65/35; detección: 255nm) :&gt;99%.</p> <p>(ausencia de <b>P26</b>)</p> |

|            |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P26</b> | <b>170</b> | <p><b>Hidrocloreuro de {4-[(1<i>R</i>)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(1-hidroxiisoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (m, 1H), 8,80 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,55 (t y m, 3H), 7,40 (m, 2H), 4,55 (cuad, 1H), 1,60 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.500-3.000, 2.863, 1.673</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 329,1102, medido 329,1119</p> <p><b>Pureza óptica</b> (SFC: Chiralpak ID 3μM 4,6x250 mm ; eluyente: CO<sub>2</sub>/ (isopropanol/dietilamina:100/0,5) : 65/35; detección: 255nm) :&gt;99%.</p> <p>(ausencia de <b>P25</b>)</p> <p><b>[P26 en forma de metano sulfonato αD</b> (589nM) = +2,48 (c = 0,01 g/mL, MeOH) a 20°C</p> |
| <b>P27</b> | <b>172</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2<i>H</i>)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (m, 1H), 9,00 (m, 3H), 8,55 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,60 (t y d, 3H), 7,40 (m, 2H), 1,70 (s ancho, 6H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.400-2.400, 1.677, 1.631</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 343,1258, medido 343,1271</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>P28</b> | <b>176</b> | <p><b>Hidrocloreuro de [4-(aminometil)-2,6-difluorofenil](1-hidroxiisoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,67 (s ancho, 1H), 8,55 (s ancho, 3H), 8,54 (dd, 1H), 7,88 (d ancho, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 4,16 (s, 2H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.250-1.950, 1.671</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 314,0867, medido 314,0865</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|            |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P29</b> | <b>178</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-[4-(1-aminoetil)-2-fluoro-3-metilbenzoil]isoquinolein-1(2<i>H</i>)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,60 (m, 1H), 9,00-8,50 (m, 3H), 8,45 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,70-7,55 (2m, 3H), 7,30 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,65 (cuad, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.300-2.000, 1.668, 1.629</p> <p><b>MS (DEI 70 eV) :</b> m/z medido para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 324,10</p>                                      |
| <b>P30</b> | <b>180</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-[4-(1-aminoetil)-2-fluorobenzoil]isoquinolein-1(2<i>H</i>)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,56 (s ancho, 1H), 8,60 (s ancho, 3H), 8,46 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,60-7,50 (m, 3H), 7,30 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,53 (cuad, 1H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.200-2.400, 1.684-1.659, 1.625</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 311,1196, medido 311,1205</p> |
| <b>P31</b> | <b>182</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-[4-(1-aminoetil)-2-clorobenzoil]isoquinolein-1(2<i>H</i>)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,62 (s ancho, 1H), 8,58 (s ancho, 3H), 8,49 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,55 (t, 1H), 7,37 (d ancho1H), 7,28 (d, 1H), 4,53 (cuad, 1H), 1,56 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.300-2.500, 1.661, 1.631</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 327,0900, medido 327,0902</p>         |

|            |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P32</b> | <b>191</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2-clorobenzoil]isoquinolein-1(2<i>H</i>)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,63 (d, 1H), 8,82 (s ancho, 3H), 8,49 (d, 1H), 7,81 (s ancho, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,55 (t, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 1,69 (s, 6H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.500-2.400, 1.662-1.651, 1.623</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 341,1057, medido 341,1062</p>                                                                                                                                                                                |
| <b>P33</b> | <b>202</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-{4-[(1<i>R</i>)-1-aminoetil]-2-fluoro-3-metilbenzoil}isoquinolein-1(2<i>H</i>)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,60 (d, 1H), 8,80-8,60 (m, 3H), 8,45 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,65-7,55 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,65 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.500-2.000, 1.650-1.630</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 325,1352, medido 325,1354.</p> <p><b>Pureza óptica</b> (Columna ASH 5μM 4,6x250 mm ; eluyente: EtOH/ heptano/dietilamina:70/30/0,1; detección: 620nm) : &gt; 99%. (ausencia <b>P36</b>)</p> |
| <b>P34</b> | <b>189</b> | <p><b>Dihidrocloreuro de [4-(2-aminopropan-2-il)-2-clorofenil](isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,90 (s, 1H), 9,40-8,90 (m, 3H), 8,90 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,70 (d ancho, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 1,70 (s 6H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.200-2.000, 1.662</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 325,1108, medido 325,1116</p>                                                                                                                                                                                                  |

|            |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P35</b> | <b>213</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-{2,6-difluoro-4-[1-(metilamino)etil]benzoil}isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,68 (s, 1H), 9,68 (s ancho, 2H), 8,54 (dd, 1H), 7,98 (d ancho, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,58 (t, 1H), 7,42 (m, 2H), 4,44 (cuad, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,61 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.250-3.200, 1.672-1.668, 1.632</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 343,1258, medido 343,1258</p>                                                                                                                                                   |
| <b>P36</b> | <b>219</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-{4-[(1S)-1-aminoetil]-2-fluoro-3-metilbenzoil}isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,50 (d, 1H), 8,57 (s ancho, 3H), 8,46 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,58 (t, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,65 (cuad, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.500-2.000, 1.650-1.630</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 325,1352, medido 325,1363.</p> <p><b>Pureza óptica</b> (Columna ASH5μM 4,6x250 mm; eluyente: EtOH/ heptano/dietilamina:70/30/0,1; detección: 620nm) : &gt; 99%. (ausencia <b>P36</b>)</p> |
| <b>P37</b> | <b>223</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-[4-(aminometil)-2-fluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,55 (d, 1H), 8,60 (m, 3H), 8,47 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,60-7,49 (m, 2H), 7,58 (t, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,15 (s, 2H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 2.970, 1.680-1.655, 1.622</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 297,1093, medido 297,1024</p>                                                                                                                                                                                            |

|     |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P39 | 227 | <p><b>Hidrocloreuro de 5-[(1S)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]carbonil]isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,50 (s, 1H), 8,55 (s ancho, 3H), 8,40 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,40 (m, 1H), 4,78 (t, 1H), 3,10-2,90 (m, 2H), 2,50-2,00 (m, 2H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.300-2.400, 1.687-1.665</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 305,1290, medido 305,1311.</p> <p><b>Pureza óptica</b> (Columna ASH 5μM 4,6x250 mm ; eluyente: heptano/propanol/dietilamina:70/30/0,1; detección: 270nm) : &gt; 99%.</p> |
| P40 | 232 | <p><b>Hidrocloreuro de 5-[4-(aminometil)-2,5-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,60 (s, 1H), 8,60 (s ancho, 3H), 8,49 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,15 (s, 2H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.200-2.400, 1.689-1.658</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 315,0945, medido 315,0934</p>                                                                                                                                                                                           |
| P42 | 247 | <p><b>Hidrocloreuro de 5-[4-(1-aminoetil)-2-fluoro-3-metoxibenzoil]isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12,60 (s, 1H), 8,65 (s ancho, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,65 (q, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.359-2.437, 1.690, 1.656</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 341,1031, medido 341,1318</p>                                                                                                                                                                         |

|            |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P43</b> | <b>257</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-[4-(1-aminoetil)-2,3-dimetilbenzoil]isoquinolein-1(2<i>H</i>)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,58 (d ancho, 1H), 8,57 (m, 3H), 8,46 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,71 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,51 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.300-2.400, 1.642, 1.626</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 321,1603, medido 321,1594</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>P47</b> | <b>273</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-{4-[(1<i>R</i>)-1-aminoetil]-2-metilbenzoil}isoquinolein-1(2<i>H</i>)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,60-11,50 (m, 1H), 8,60-8,40 (m, 3H), 8,45 (m, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,45 (cuad, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.500, 3.300-1.950, 1.685, 1.653</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 307,1441, medido 307,1455</p> <p>m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> [M+H-NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 290,1176, medido 290,1175</p> <p><b>Pureza óptica :</b> (Columna AD 5µm 4,6x250mm, eluyente: EtOH/Heptano /Dietilamina 40/60/0,1, detección: 255nm) : &gt; 99%, (ausencia de <b>P52</b>)</p> <p><b>α<sub>D</sub></b> (589nm) = 5,7 (c = 0,01 g/mL, MeOH) a 20°C</p> |
| <b>P51</b> | <b>312</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-[4-(1-aminoetil)-3-etoxi-2-fluorobenzoil]isoquinolein-1(2<i>H</i>)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,60 (m, 1H), 8,70-8,30 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,70 (cuad, 1H), 4,15 (q, 2H), 1,50 (d, 3H), 1,30 (t,</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|            |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |            | <p>3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.200-2.300, 1.667, 1.626</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 355,1489, medido 355,1489</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>P52</b> | <b>315</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-{4-[(1S)-1-aminoetil]-2-metilbenzoil}isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,60-11,50 (m, 1H), 8,60-8,40 (m, 3H), 8,45 (m, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,60-7,50 (2m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,45 (cuad, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.200-2.340, 1.652, 1.615</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 307,1447, medido 307,1455.</p> <p><b>Pureza óptica :</b> (Columna AD 5µm 4,6x250mm, eluyente: EtOH/Heptano /Dietilamina 40/60/0,1, detección: 255nm) : &gt; 99%. (ausencia de <b>P47</b>)</p>                                                                           |
| <b>P61</b> | <b>351</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-({8-[(1R)-1-aminoetil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il}carbonil)isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,50 (s ancho, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,38 (s ancho, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,59 (cuad, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 1,51 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.211, 3.100-2.500, 1.669, 1.219, 1.076, 777</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 351,1345, medido 351,1341</p> <p><b>Pureza óptica</b> (SFC: Chiralpak IA 3µM 4,6x250 mm ; eluyente: CO<sub>2</sub>/ (etanol/butilamina:100/0,5) : 70/30; detección: 260nm) :&gt;99%. (ausencia de <b>P64</b>)</p> |

|            |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |            | $\alpha_D$ (589nm) = -15,1 (c = 0,009 g/mL, MeOH) a 20°C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>P64</b> | <b>373</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-({8-[(1S)-1-aminoetil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il}carbonil)isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <math>^1H</math></b> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) : <math>\delta</math> 11,52 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,36 (m, 3H), 7,73 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,29 (d ancho 1H), 7,16 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,58 (cuad, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 1,51 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<math>^{-1}</math>):</b> 3.221, 3.200-2.300, 1.669</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 351,1345, medido 351,1353.</p> <p>m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 351,1345, medido 351,1353.</p> <p><b>Pureza óptica</b> (SFC: Chiralpak IA 3<math>\mu</math>M 4,6x250 mm ; eluyente: CO<sub>2</sub>/ (etanol/butilamina:100/0,5) : 70/30; detección: 260nm) :&gt;99%.</p> <p>(ausencia de <b>P61</b>)</p> <p><math>\alpha_D</math> (589nm) = 15,41 (c = 1, DMSO) a 20°C</p> |
| <b>P68</b> | <b>391</b> | <p><b>Metanosulfonato de 5-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2-metilbenzoil}-3-metilisoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <math>^1H</math></b> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) : <math>\delta</math> 8,40 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (s ancho, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 6,80 (s ancho, 1H), 4,50 (m, 1H), 2,40-2,20 (3s, 9H), 1,50 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<math>^{-1}</math>):</b> 3.400-2.450, 1.684, 1.637, 1.600, 1.550, 1.315, 1.239, 1.149, 825-681</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 321,1603, medido 321,1591</p> <p>m/z teórico para C<sub>40</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [2M+H]<sup>+</sup> 641,3128, medido 641,3080</p> <p>m/z teórico para C<sub>40</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>4</sub> [2M+Na]<sup>+</sup> 663,2947, medido 663,2919</p>                                                                                                                                                                    |

|            |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |            | <p><b>Pureza óptica</b> (electroforesis capilar: CE estándar, tampón fosfato/Ciclodextrina HS <math>\alpha</math>, detección 210nm) : &gt; 99%.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>P74</b> | <b>408</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-{4-[(1S)-1-aminoetil]-2-metilbenzoil}-4-metilisoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <math>^1\text{H}</math></b> (500 MHz, DMSO-<math>\text{d}_6</math>) : <math>\delta</math> 11,62 (d, 1H), 8,61 (s ancho, 3H), 8,44 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,43 (cuad, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,52 (d, 3H)</p> <p><b>IR (<math>\text{cm}^{-1}</math>):</b> 3.200-2.000, 1.677, 1.645</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para <math>\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> 321,1603, medido 321,1579.</p> <p>m/z medido para <math>\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2</math> <math>[\text{M}]^+</math> 320,20.</p> <p><b>Pureza óptica</b> (SFC: Whelk (S,S) 5<math>\mu\text{M}</math> 4,6x250 mm ; eluyente: <math>\text{CO}_2</math>/ (etanol/butilamina:100/0,5) : 75 / 25 ; detección: 255nm) :&gt;99%.</p> <p>(ausencia de <b>P87</b>)</p> |
| <b>P87</b> | <b>462</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2-metilbenzoil}-4-metilisoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <math>^1\text{H}</math></b> (400 MHz, DMSO-<math>\text{d}_6</math>) : <math>\delta</math> 11,40 (s ancho, 1H), 8,45 (s ancho, 3H), 8,45 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,40 (2m, 2H), 7,06 (s ancho, 1H), 4,42 (cuad, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)</p> <p><b>IR (<math>\text{cm}^{-1}</math>):</b> 3.000-2.500, 1.677, 1.645</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para <math>\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> 321,1603, medido 321,1589,</p> <p><b>Pureza óptica</b> (SFC: Whelk (S,S) 5<math>\mu\text{M}</math> 4,6x250 mm ; eluyente: <math>\text{CO}_2</math>/ (etanol/butilamina:100/0,5) : 75 / 25 ; detección: 255nm) :&gt;99%.</p> <p>(ausencia de <b>P74</b>)</p>                                                                                                                        |

|             |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P102</b> | <b>542</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2-fluoro-6-metoxibenzoil}isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,63 (m, 1H), 8,80-8,50 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,49 (cuad, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,57 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.300-2.000, 1.674, 1.648, 1.617</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 341,1301, medido 341,1292.</p>                                                                        |
| <b>P110</b> | <b>591</b> | <p><b>Dihidrocloreuro de [4-(1-aminoetil)fenil] (isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,80 (s, 1H), 8,75 (m, 3H), 8,65 (2d, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 4,50 (m, 1H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.000-2.500, 2.051, 1.665-1.645, 1.604, 819-746</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 277,1341, medido 277,1356</p> <p>m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O [M+H-NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 260,1075, medido 260,1078</p> |
| <b>P111</b> | <b>596</b> | <p><b>Dihidrocloreuro de {4-[(1S)-1-aminoetil]fenil}(isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,80 (s, 1H), 8,75 (m, 3H), 8,65 (2d, 2H), 7,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 4,50 (m, 1H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.000-2.000, 1.650</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 277,1341, medido 277,1353</p> <p><b>Pureza óptica :</b> (Columna ADH 5µm 4,6x250mm,</p>                                                                                              |

|             |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |            | eluyente: EtOH/trietilamina 1000/1, detección: 265nm) : > 99%. (ausencia de <b>P1</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>P112</b> | <b>603</b> | <p><b>Dihidrocloruro de [4-(2-aminopropan-2-il)fenil](isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,00 (s, 1H), 9,00 (m, 3H), 8,70 (m, 2H), 8,30-8,20 (2d, 2H), 8,05 (t, 1H), 7,85 (dd, 4H), 1,70 (s, 6H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 2.800, 1.651</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 291,1497, medido 291,1514</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>P113</b> | <b>610</b> | <p><b>Dihidrocloruro de [4-(1-aminociclobutil)fenil](isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,95 (s, 1H), 9,00 (m, 3H), 8,70 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,85-7,75 (dd, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,25-1,80 (m, 2H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.000-2.500, 1.650</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 303,1497, medido 303,1528</p>                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>P114</b> | <b>617</b> | <p><b>Dihidrocloruro de [(1R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-il](isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,90 (s, 1H), 8,90 (s ancho, 3H), 8,68 (2d, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,10 (m, 1H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 2.484-2.077, 2.077-1.955-1.866, 1.662-1.651, 1.607, 820-754</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 289,1341, medido 289,1348</p> <p><b>Pureza óptica</b> (electroforesis capilar: CE estándar, tampón fosfato/Ciclodextrina HS α, detección 210nm) : &gt; 99%. (ausencia de <b>P115</b>)</p> |

|             |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P115</b> | <b>619</b> | <p><b>Dihidrocloruro de [(1S)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-il](isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,85 (s, 1H), 8,80 (s ancho, 3H), 8,65 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 3,15-2,90 (2m, 2H), 2,55-2,05 (2m, 2H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 2.725-2.150, 2.076, 1.957, 1.866, 1.664, 1.651, 1.606-1.590</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 289,1341, medido 289,1364</p> <p><b>Pureza óptica</b> (electroforesis capilar: CE estándar, tampón fosfato/Ciclodextrina HS α, detección 210nm) : &gt; 99%. (ausencia de <b>P114</b>)</p> <p><b>α<sub>D</sub></b> (589nm) = -12,83 (c = 0,013 g/mL, MeOH) a 20°C</p> |
| <b>P116</b> | <b>625</b> | <p><b>Dihidrocloruro de [4-(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)fenil](isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,80 (s, 1H), 8,95-8,75 (m ancho, 3H), 8,67 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,88 (m, 4H), 3,92-3,40 (2m, 4H), 2,45-2,20 (2m, 4H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.700-3.200, 3.300-1.800, 1.659</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 333,1603, medido 333,2</p>                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>P117</b> | <b>635</b> | <p><b>Dihidrocloruro de (1-amino-1-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)(isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,90 (s, 1H), 8,88 (s ancho, 3H), 8,68 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,63 (s, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.200-2.000, 1.659</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 303,1497, medido 303,1511</p>                                                                                                                                                                                                                                                              |

|             |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P118</b> | <b>637</b> | <p><b>Hidrocloreuro de {4-[(1S)-1-aminoetil]-2-metilfenil}(isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,88 (s, 1H), 8,74 (m, 4H), 8,68 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,62 (s ancho, 1H), 7,48 (d ancho, 1H), 7,42 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,56 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.468, 3.000-2.000, 1.657</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 291,1497, medido 291,1521</p> <p><b>Pureza óptica :</b> (Columna ADH 5µm 4,6x250mm, eluyente: EtOH/dietilamina 100/0,1, detección: 270nm) : &gt; 99%. (ausencia de <b>P2</b>)</p> |
| <b>P120</b> | <b>647</b> | <p><b>Dihidrocloreuro de (1-amino-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)(isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,70 (s ancho, 1H), 8,90-8,60 (m, 3H), 8,65 (d, 1H), 8,60-8,50 (2m, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,10 (m, 1H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.600-3.300, 3.100-2.000, 1.647</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 319,1447, medido 319,1432</p>                                                                                       |
| <b>P126</b> | <b>688</b> | <p><b>Dihidrocloreuro de [4-(1-aminoetil)-2-hidroxifenil](isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,03 (m, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,72 (m, 3H), 8,69 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,18 (d(fin), 1H), 7,14 (dd(fin), 1H), 4,41 (m, 1H), 1,53 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.600-2.000, 1.630</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 293,1290, medido 293,1284</p>                                                                                                                                   |

|             |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P132</b> | <b>718</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-[4-(1-aminoetil)-2-fluoro-3-(2-metilpropoxi)benzoil]isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12,60 (s, 1H), 8,50 (s, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,70 (cuad, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,55 (d, 3H), 1,00 (d, 6H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.220-2.450, 1.664, 1.628</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 383,1771, medido 383,1760</p> |
| <b>P141</b> | <b>757</b> | <p><b>Dihidrocloreuro de {4-[(1R)-1-aminoetil]fenil}(8-cloroisoquinolein-5-il)-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.76 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,68 (s ancho, 1H), 8.02 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 4.53 (m, 1H), 1.54 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.200-2.000, 1.655-1.643</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 311.095, medido 311.093</p>                                                                                     |

Los productos **P9**, **P10**, **P22** y **P23** se han obtenido por separación de los productos racémicos correspondientes:

El producto **P6** en forma de base libre (3,4 g) se ha cromatografiado por cromatografía de alta presión en soporte quiral (Columna OD, eluyente CH<sub>3</sub>CN, detección: 255nm) para proporcionar después de salificación los productos **P9** y **P10**.

5

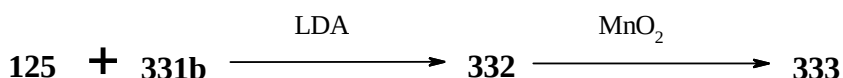
| Producto | Resultante de | Nomenclatura<br>Descripción analítica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P9       | P6            | <p><b>Dihidrocloruro de {4-[(1R)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300MHz ; DMSO-d6) : δ 9,79 (s, 1H); 8,90 (d, 1H) ; 8,85 (s ancho, 3H); 8,80 (d, 1H) ; 8,70 (d, 1H) ; 8,27 (d, 1H) ; 7,96 (t, 1H) ; 7,61 (d, 2H) ; 4,57 (m, 1H) ; 1,59 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.200-2.200, 1.668</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z calculado para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>; 313,1152 encontrado 313,1140</p> <p><b>Pureza óptica :</b> (Columna Kromasil Cellucoat 4,6x250mm, eluyente: Heptano/EtOH/dietilamina 70/30/0,1, detección: 252nm) : &gt; 99%. (ausencia de <b>P10</b>)</p> <p><b>α<sub>D</sub></b> (589nm) = 2,49 (c = 0,008 g/mL, MeOH) a 20°C</p>            |
| P10      | P6            | <p><b>Dihidrocloruro de {4-[(1S)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300MHz ; DMSO-d6) : δ 9,79 (s, 1H); 8,90 (d, 1H) ; 8,85 (s ancho, 3H); 8,80 (d, 1H) ; 8,70 (d, 1H) ; 8,27 (d, 1H) ; 7,96 (t, 1H) ; 7,61 (d, 2H) ; 4,57 (m, 1H) ; 1,59 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.200-2.200, 1.670</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z calculado para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>; 313,1152 encontrado 313,1141</p> <p><b>Pureza óptica :</b> (Columna Kromasil Cellucoat 4,6x250mm, eluyente: Heptano/EtOH/dietilamina 70/30/0,1, detección: 252nm) : &gt; 99%. (ausencia de <b>P9</b>)</p> <p><b>α<sub>D</sub></b> (589nm) = -2,2 (c = 0,008 g/mL, CHCl<sub>3</sub>) a 20°C</p> |

El producto **P11** en forma de base libre (1,8 g) se ha cromatografiado por cromatografía de alta presión en soporte quiral (Columna AD, eluyente MeOH, detección: 295nm) para proporcionar después de salificación los productos **P22** y **P23**.

| Producto   | Resultante de | Nomenclatura<br>Descripción analítica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P22</b> | <b>P11</b>    | <p><b>Dihidrocloruro de {4-[(1S)-1-aminoetil]-2-clorofenil}(isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,90 (s, 1H); 9,90 (d y m, 4H); 8,80 (d, 1H) ; 8,70 (d, 2H) ; 8,10 (d, 1H) ; 8,00 (t, 1H) ; 7,90 (s ancho, 1H); 7,70 (m, 2H) ; 4,55 (m, 1H) ; 1,60 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.000-2.500, 1.661</p> <p><b>MS (DEI 70 eV) :</b> m/z medido para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O 310,1</p> <p><b>Pureza óptica :</b> (Columna ADH 5µm 4,6x250mm, eluyente: EtOH/Heptano /Dietilamina 70/30/0,1, detección: 235nm) : &gt; 99%. (ausencia de <b>P23</b>)</p> |
| <b>P23</b> | <b>P11</b>    | <p><b>Dihidrocloruro de {4-[(1R)-1-aminoetil]-2-clorofenil}(isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,90 (s, 1H); 9,90 (d y m, 4H); 8,80 (d, 1H) ; 8,70 (d, 2H) ; 8,10 (d, 1H) ; 8,00 (t, 1H) ; 7,90 (s ancho, 1H); 7,70 (m, 2H) ; 4,55 (m, 1H) ; 1,60 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.000-2.500, 1.660</p> <p><b>MS (DEI 70 eV) :</b> m/z medido para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O 310,1</p> <p><b>Pureza óptica :</b> (Columna ADH 5µm 4,6x250mm, eluyente: EtOH/Heptano /Dietilamina 70/30/0,1, detección: 235nm) : &gt; 99%. (ausencia de <b>P22</b>)</p> |

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

Los compuestos de fórmula (I) para los que X representa -C(=O)- también pueden prepararse por reacción de acoplamiento mediante orto-metalación dirigida según el ejemplo de la síntesis del intermedio **333** siguiente:



**Intermedio 332:**

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

A una disolución del intermedio **331b** (35 g, 137 mmoles) en THF (700 mL) enfriada a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno, se añade una disolución de LDA 2N en heptano/THF/etilbenceno (170 mL, 342 mmoles) manteniendo una temperatura inferior a -75°C. La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 30 minutos y se añade una disolución del intermedio **125** (28,8 g, 143 mmoles) de THF (330 mL) en 1 hora manteniendo una temperatura inferior a -75°C. El medio de reacción se agita durante 30 minutos. El medio de reacción se hidroliza con agua y se deja que suba a temperatura ambiente. El THF se elimina bajo presión reducida. La fase acuosa se extrae con 2 x 350 mL de AcOEt, las fases orgánicas se reúnen y se evaporan en vacío. El residuo se purifica por cromatografía flash en sílice (eluyente = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt : 70/30). El intermedio **332** (56,3 g) se obtiene en la forma de un sólido amarillento.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,15 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,11 (s ancho, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,53 (cuad, 2H), 1,42 (t, 3H), 1,38-1,22 (m, 12H), 1,35 (d, 3H).

**RMN <sup>19</sup>F** : -119, -115

**IR (cm<sup>-1</sup>)**: 3.331, 1.689, 1.572, 1.161

**Intermedio 333:**

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

El intermedio 332 se transforma en intermedio 333 según el protocolo descrito para el intermedio 127 (**Protocolo XX**).

**RMN <sup>1</sup>H** (300/400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,65 (cuad, 1H), 7,55 (d ancho, 1H), 7,30 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (m, 9H), 1,3 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.300, 1.676, 1.250

Esta secuencia se ha utilizado para preparar los intermedios siguientes:

**Intermedio 236:**

***N*-{5-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il}-2-metilpropano-2-sulfinamida**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de 234 y 125

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,53 (d, 1H), 8,19 (2d, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,01 (d, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,58 (cuad, 1H), 2,96-2,78 (m, 2H), 2,50-2,05 (m, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,19 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.200, 1.668

**Intermedio 262:**

***N*-{6-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-5,7-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il}-2-metilpropano-2-sulfinamida**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de 260 y 125

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 3,20-2,90 (2m, 2H), 2,40-2,20 (2m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,05 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.215, 1.738, 1.670.

**Intermedio 271 :**

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

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **269** y **125**

5 **RMN <sup>1</sup>H** (300/400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,47 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,70 (d ancho, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 4,95 (quint, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s ancho, 9H), 1,35 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.345, 1.671, 1.523

**Intermedio 296:**

10 **[(1R)-1-{4-[(1-etoxi-3-metilisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil]carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **288** y **294**

15 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,50 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,55 (d ancho, 1H), 7,15 (d ancho, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,40 (d, 6H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.400, 1.679, 1.260

**Intermedio 305:**

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

20 Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **288** y **303**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (t, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.387, 1.686, 1.668

25 **Intermedio 319:**

**N-{5-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}-2-metilpropano-2-sulfinamida**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **317** y **125**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,53 (d, 1H), 8,19 (2d, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,01 (d, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,58 (cuad, 1H), 2,96-2,78 (m, 2H), 2,50-2,05 (m, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,19 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.200, 1.734, 1.668, 1.033

5 **Intermedio 326:**

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

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **324** y **321**

10 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,30 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,75 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.392, 1.685, 1.635

**Intermedio 328:**

15 **[(1S)-1-{4-[(1-etoxi-4-metilisquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil]carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido a partir de **326** según el protocolo descrito para **182**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,53 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (d ancho, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,62 (d ancho, 1H), 7,30 (m, 2H), 4,81 (quint, 1H), 4,64 (cuad, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,55 (t, 3H), 1,48 (s ancho, 9H), 1,41 (d, 3H)

20 **LCMS [M+H]<sup>+</sup>=** 471.

**Intermedio 336:**

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

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **334** y **125**

25 **RMN <sup>1</sup>H** (300/400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,02 (dd, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (t, 2H), 7,35 (t, 1H), 5,55 (d, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,48 (t, 3H), 1,12 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.669, 1.048

**Intermedio 339:**

***N*-{5-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il}-2-metilpropano-2-sulfinamida**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **337** y **125**

5 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,60 (ddd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 4,90 (cuad, 1H), 4,60 (cuad, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,50 (t, 3H), 1,20 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.240, 1.667, 1.633, 1.605, 1.568, 815, 758

**Intermedio 345:**

10 **{(1*R*)-6-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-5,7-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il}carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **343** y **125**

15 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,20 (cuad, 1H), 4,60 (cuad, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,50 (t, 3H), 1,35 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.430, 1.672, 1.635, 1.575, 1.517, 1.162

**Intermedio 348:**

**{(1*S*)-6-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-5,7-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il}carbamato de *terc*-butilo**

20 Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **346** y **125**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,20 (cuad, 1H), 4,60 (cuad, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,50 (t, 3H), 1,35 (m, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.430, 1.673, 1.636, 1.575, 1.517, 1.162

25 **Intermedio 369:**

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

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **367** y **125**

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,60 (cuad, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)

**RMN <sup>19</sup>F** : -118, -129

5 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.390, 1.682, 1.675, 1.517, 1.162, 851-738

**Intermedio 375:**

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

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

10 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,50 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,40 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)

**RMN <sup>19</sup>F** : -118, -129

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.400, 1.679, 1.665, 1.616, 1.571, 1.520, 1.148, 860-691

15 **Intermedio 380:**

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

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **378** y **303**

20 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 4,55 (cuad, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s ancho, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.310, 1.718, 1.688, 1.627

**Intermedio 389:**

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

25 **carbamato de *terc*-butilo**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **387** y **125**

30 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,46 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,57 (cuad, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,29 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.354, 1.703, 1.660

**Intermedio 403:**

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

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **401** y **125**

5 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 5,80 (d, 1H), 4,75 (quint, 1H), 4,60 (cuad, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,15 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.245, 1.668, 1.617, 1.569, 816, 757

**Intermedio 406:**

10 ***N*-[*(1S)*-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluoro-2-metoxifenil}etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida**

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **404** y **125**

15 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 5,55 (d, 1H), 4,80 (quint, 1H), 4,60 (cuad, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,50 (d, 3H), 1,15 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.230, 1.668, 1.617, 1.569, 815, 757

**Intermedio 417:**

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

20 Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **415** y **125**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (dd, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,00 (dd, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,60 (cuad, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,45 (t, 3H), 1,45 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.385, 1.680, 1.662, 1.569, 1.511, 1.162

25 **Intermedio 425:**

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

Obtenido por oxidación del intermedio resultante del acoplamiento de **423** y **125**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (dd, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,00 (dd, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,60 (cuad, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,45 (t, 3H), 1,45 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.385, 1.680, 1.662, 1.569, 1.510

5 **Intermedio 432:**

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

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

10 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,54 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,57 (cuad, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,46 (t, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,33 (d, 3H), 1,16 (t, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.358, 1.677, 1.631

**Intermedio 446:**

15 **(1-{6-(benciloxi)-3-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2,4-difluorofenil}etil)  
carbamato de *terc*-butilo**

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

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

20 **RMN <sup>19</sup>F** : -112,5, -115,5

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.490, 1.709

**Intermedio 467:**

25 **(2-{3-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2,4-difluorofenil}propan-2-il)  
carbamato de *terc*-butilo**

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

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

**RMN <sup>19</sup>F** : -117,2, -116,2

IR (cm<sup>-1</sup>): 3.345, 1.697, 1.672

**Intermedio 480:**

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

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,56 (d, 1H), 8,19 (2d, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,72 (2m, 2H), 7,31 (t, 1H), 5,50 (d, 1H), 4,59 (cuad., 2H), 4,40 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,48 (t, 3H), 1,08 (s, 9H), 0,87 (t, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.197, 1.670, 1.264, 1.050, 1.018

10      **Intermedio 486:**

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

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

15      **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (d, 1H), 8,17 (2d, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,61 (cuad, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,48 (t, 3H), 1,29 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.694, 1.674, 1.159

**Pureza óptica** (SFC: Columna ID 3μM 4,6x250 mm; CO<sub>2</sub> / (isopropanol/*n*-butilamina:100/0,5) : 75 / 25 ; Detección: 254nm) : > 99%.

20      **Intermedio 494:**

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

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

25      **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d ancho, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,55 (m y cuad, 3H), 1,7 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,4 (s, 9H), 0,9 (t, 3H)

**Intermedio 501:**

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

**carbamato de *terc*-butilo**

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

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

**RMN <sup>19</sup>F** :-113,1

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.354, 1.678, 1.633

10 **Intermedio 507:**

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

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

15 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,45 (d ancho, 1H), 7,2 (d ancho, 2H), 4,6 (m, 1H), 4,58 (cuad, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,4 (s ancho, 9H), 1,3 (m, 2H), 0.9 (t, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.350, 1.676, 1.160

**Intermedio 512:**

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

20 **carbamato de *terc*-butilo**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 1,65-1,45 (m, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,4 (s, 9H), 0.95 (2d, 6H)

25 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.380, 1.681, 1.673, 1.663

**Intermedio 523:**

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

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,56 (d, 1H), 8,18 (2d, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,62 (cuad, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,35-1,8 (2m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,5 (t, 3H), 1,29 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.682, 1.667

- 5 **Pureza óptica** (SFC: Columna ID 3μM 4,6x250 mm; CO<sub>2</sub> / (isopropanol/n-butilamina:100/0,5) : 75 / 25 ; Detección: 254nm) : > 99%.

**Intermedio 528:**

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

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300/400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,50 (d ancho, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,87 (d ancho, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,77 (td, 1H), 7,57 (td, 1H), 7,38 (t, 1H), 4,64 (quint., 1H), 4,56 (cuad., 2H), 1,47 (d, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,07 (s, 9H)

**RMN <sup>19</sup>F:** -118

- 15 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.663, 1.051, 3.203

**Intermedio 552:**

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

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

- 20 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,56 (d, 1H), 8,2-8,16 (2d, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,11 (AB, 2H), 5,12 (m, 1H), 4,58 (cuad, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,39 (s ancho, 12H), 1,27 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.358, 1.679

**Intermedio 560:**

- 25 **(1-{3-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2,4-difluoro-6-metilfenil}etil) carbamato de terc-butilo**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,53 (d, 1H), 8,19-8,12 (2d, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,88 (quint, 1H), 4,58 (cuad, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,36 (d, 3H), 1,33-1,25 (2s anchos, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.340, 1.705, 1.670, 1.258, 1.162

5 **Intermedio 698:**

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

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

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

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.342, 2.980, 1.675, 1.632-1.612, 1.568, 1.250, 1.159

**Intermedio 704:**

15 **(2-ciclohexil-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil)carbamato de *terc*-butilo**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,45 (dl, 1H, NH), 7,20 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,55 (cuad., 2H), 1,85-0.90 (m, 13H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 9H)

20 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.359, 2.924-2.854, 1.680-1.634, 1.616, 1.526, 1.252, 1.164

**Intermedio 708:**

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

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

25 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,53 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,15 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,56 (cuad., 2H), 3,10 (m, 2H), 1,75-0.75 (m, 11H), 1,58 (d, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (s ancho, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.674, 1.632, 1.254-1.150, 957, 816, 757

**Intermedio 710:**

**(1-{4-[(1-etoxi-3-metilisquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil)**

**carbamato de *terc*-butilo**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,50 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,55 (cuad., 2H), 2,55 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s ancho, 9H), 1,35 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.349, 1.672

**Intermedio 732:**

**(2-{4-[(1-etoxi-3-metilisquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}propan-2-**

**il)carbamato de *terc*-butilo**

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

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

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.331, 1.687, 1.669

**Intermedio 734:**

**(1-{4-[(1-etoxi-3-metilisquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluoro-2-metoxifenil}**

**etil)carbamato de *terc*-butilo**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,50 (d, 1H), 8,05 (s y d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,40 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)

**RMN <sup>19</sup>F** : -118, -129

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.259, 1.697-1.663

**Intermedio 741:**

**[1-{4-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-3-fluoro-2-metoxifenil}etil]**

**carbamato de *terc*-butilo**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,50 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,55 (d, 1H, NH), 7,40 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 5,00 (quint., 1H), 4,60 (cuad., 2H), 3,85 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,35 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.410, 1.709, 1.665, 1.616, 1.570, 1.265, 1.160, 813, 757

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

**Intermedio 546:**

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

**carbamato de *terc*-butilo**

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

- 25 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,44 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 4,94 (quint, 1H), 4,56 (cuad, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,36 (d, 3H)

**RMN <sup>19</sup>F** :-137,1

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.342, 1.701, 1.664

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

**Intermedio 553:**

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

**carbamato de *terc*-butilo**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,88 (s ancho, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,19-8,13 (2d, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,47 (d ancho, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,03 (quint, 1H), 4,57 (cuad, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,39 (s ancho y d, 12H), 1,29 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.350, 3.500-2.600, 1.675

**Intermedio 554:**

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

Una disolución a 0°C de **553** (5,6 g, 11 mmoles) en piridina (45 mL) se trata con anhídrido trifílico (3,36 g, 11 mmoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se enfría de nuevo a 0°C y se trata con anhídrido trifílico (0,2 eq.) hasta la conversión total. La piridina se evapora en vacío, el residuo se recoge con agua y AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Por cromatografía en sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 100/0 a 95/5) se obtiene el intermedio **554** en forma de un sólido (6,2 g).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,59 (d, 1H), 8,23-8,19 (2d, 2H), 8,17 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,71 (d ancho, 1H), 7,5 (d, 1H), 4,97 (quint, 1H), 4,57 (cuad, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,4 (d, 3H), 1,38 (s ancho, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.375, 1.675

**LCMS [M+H]<sup>+</sup>:** 604

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

**Intermedio 448:**

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

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

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.455, 1.707, 1.163

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

**Intermedio 555:**

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

Una mezcla de **554** (1g, 1,65 mmoles), de trimetil-boroxina (0,42 g, 3,3 mmoles), de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,91 g, 6 mmoles) y en 1,4-dioxano (15 mL) desgaseada con N<sub>2</sub> durante 15 minutos se trata con Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,38 g, 0,3 mmoles). El medio se calienta a reflujo 1 hora. Después de volver a temperatura ambiente el sólido se filtra, el filtrado se concentra en vacío. Por cromatografía en sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 100/0 a 50/50) se obtienen 0,7 g del intermedio **555**.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,54 (d, 1H), 8,2-8,15 (2d, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,59 (d ancho, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,9 (quint, 1H), 4,57 (cuad, 2H), 2,22 (s ancho, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,38-1,26 (2s anchos, 9H), 1,3 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.369, 1.682-1.672

**LCMS [M+H]<sup>+</sup>:** 470

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

**Intermedio 561:**

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

A una disolución desgaseada con N<sub>2</sub>, del intermedio **554** (1.g) en 1,4-dioxano (20 mL) se añaden vinil-tributil-estaño (0,58 g) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (50 mg) y LiCl (0,2 g.). La mezcla se

calienta a 100°C durante 2 horas. Después de volver a temperatura ambiente, el medio se trata con una disolución acuosa de KF al 10%, las sales se filtran y el filtrado se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentra en vacío. Por cromatografía en sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 100/0 a 90/5) se obtiene el intermedio **561** en forma de un sólido amorfo (0,7 g).

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

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.367, 1.683-1.670

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

**Intermedio 562:**

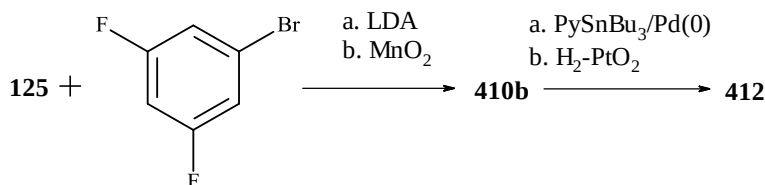
**(1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2-etil-3,5-difluorofenil}etil)**

**carbamato de *terc*-butilo**

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

**LCMS [M+H]<sup>+</sup>:** 484

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



**Intermedio 410b:**

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

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 4,60 (cuad, 2H), 1,45 (t, 3H)

IR (cm<sup>-1</sup>): 1.668.

**Intermedio 412:**

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

Etapas 1:

- 5 A una disolución degaseada con nitrógeno del intermedio **410b** (1,1 g) en DMF anhidro (20 mL) se añade 2-(tributilestaño)-piridina (1 g, 2,7 mmoles) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (500 mg, 0,43 mmoles). El medio de reacción se calienta a 100°C durante 20 horas, y se diluye con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se decanta, se lava con agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora en vacío. El residuo se purifica por cromatografía flash en sílice (eluyente: gradiente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt: 99-1 a 85-15). El intermedio esperado (700 mg) se obtiene en la forma de un sólido blanco.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,75 (dd, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,21 (dd, 2H), 8,18 (m, 2H), 8,04 (d, 2H), 7,99 (td, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 4,58 (cuad, 2H), 1,46 (t, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.668

15 Etapas 2:

- A una disolución del intermedio obtenido anteriormente (700 mg, 1,79 mmoles) en 45 mL de metanol se añaden 0,4 mL de una disolución concentrada de HCl al 37% y 140 mg de PtO<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se hidrogena a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica de H<sub>2</sub> durante 15 horas. El catalizador se filtra, y el filtrado se concentra en vacío. El residuo puesto en suspensión en agua se trata con una disolución acuosa de sosa 10N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora en vacío. El producto se purifica en Phase Strategy RP 15 μm, eluyente: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético. Después de evaporar el acetonitrilo, la fase acuosa se basifica por adición de sosa 10N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora en vacío. El intermedio **412** (180 mg) se obtiene en la forma de un aceite que cristaliza a temperatura ambiente.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,54 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,57 (cuad., 2H), 3,78 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,46 (t, 3H), 1,60-1,30 (m, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.667

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

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

| Producto | Resultante de | Nomenclatura<br>Descripción analítica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P41      | 236           | <p><b>Hidrocloreuro de 5-[(1-amino-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-5-il)carbonil]isoquinolein-1(2<i>H</i>)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,60 (s, 1H), 8,65 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (d y t, 2H), 7,40 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,12 (m, 1H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 1.687-1.671, 1.629</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 341,1102, medido 341,1107</p>      |
| P44      | 262           | <p><b>Hidrocloreuro de 5-[(3-amino-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-5-il)carbonil]isoquinolein-1(2<i>H</i>)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,70 (s, 1H), 8,65 (s ancho, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,40 (2d, 2H), 7,30 (d, 1H), 4,90 (dd, 1H), 3,35-3,00 (2m, 2H), 2,55-2,20 (2m, 2H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.250-2.480, 1.687-1.672</p> <p><b>HRMS (ESI):</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 341,1102, medido 341,1107</p> |
| P46      | 271           | <p><b>Hidrocloreuro de 5-[4-(1-aminoetil)-2,3-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2<i>H</i>)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,60 (m, 1H), 9,00-8,50 (m, 3H), 8,50 (d ancho, 1H), 7,85 (d ancho, 1H), 7,65 (t ancho, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,70 (cuad, 1H), 1,6 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.200-1.950, 1.671, 1.632</p> <p><b>HRMS (ESI):</b> m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 329,1101, medido 329,1102</p>                |

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

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

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

|            |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |            | <p>mm ; eluyente: CO<sub>2</sub> / (metanol/butilamina:100/0,5) : 65/35; detección: 308nm) : &gt; 99%.</p> <p>(ausencia de <b>P60</b>)</p> <p><math>\alpha_D</math> (589nm) = -27,7 (c = 0,009 g/mL, MeOH) a 20°C</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>P60</b> | <b>348</b> | <p><b>Hidrocloreto de 5-[[[(3S)-3-amino-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]carbonil]isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : <math>\delta</math> 11,70 (m, 1H), 8,65 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (2d, 2H), 7,30 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,2 (m, 1H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.200-2.300, 1.657, 1.627</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 341,1102, medido 341,1101</p> <p><b>Pureza óptica</b> (SFC: columna AD-H 3<math>\mu</math>M 4,6x250 mm ; eluyente: CO<sub>2</sub> / (metanol/butilamina:100/0,5) : 65/35; detección: 308nm) : &gt; 99%.</p> <p>(ausencia de <b>P59</b>)</p> |
| <b>P63</b> | <b>369</b> | <p><b>Hidrocloreto de 5-[4-(1-aminoetil)-2,6-difluoro-3-metoxibenzoil]isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : <math>\delta</math> 11,70 (m, 1H), 8,80 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (s ancho, 2H), 4,70 (cuad, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.410-2.080, 1.666, 1.629, 1.610, 1.589, 832-702</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 359,1207, medido 359,1232</p>                                                                                                                                                                                                                            |

|     |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P65 | 375 | <p><b>Hidrocloreuro de 5-[4-(1-aminoetil)-2,6-difluoro-3-metoxibenzoil]-3-metilisquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (m, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,70 (cuad, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.430-2.250, 1.666, 1.632, 1.595, 838-687</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 373,1364, medido 373,1365</p>                                                                                                                                                                                        |
| P66 | 380 | <p><b>Metanosulfonato de 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorobenzoil]-4-metilisquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,50 (d, 1H), 8,70-8,50 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,15 (d ancho, 1H), 1,95 (s ancho, 3H), 1,65 (s, 6H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.300-2.200, 1.682, 1.634, 1.162, 1.035</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>20</sub>F<sub>2</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 357,1415, medido 357,1423</p> <p>m/z teórico para C<sub>20</sub>F<sub>2</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H-NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 340,1149, medido 340,1142</p>                                                  |
| P67 | 389 | <p><b>Hidrocloreuro de 5-{4-[1-aminoetil]-2-fluoro-3-metoxibenzoil}isoquinolein-1(2H)-ona, enantiómero 1</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,57 (d, 1H), 8,55 (m, 3H), 8,47 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,67 (cuad, 1H), 3,93 (d, 3H), 1,52 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.300-2.500, 1.665, 1.627</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 341,1301, medido 341,1297; m/z teórico para C<sub>19</sub>FH<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H-NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 324,1036, medido 324,1014</p> <p><b>Pureza óptica</b> (columna AD-H 5μM 4,6x250 mm ;</p> |

|            |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |            | <p>eluyente: EtOH/ CH<sub>3</sub>CN/butilamina:95/5/0,1) ;<br/>detección: 260nm) : &gt; 99%.</p> <p><math>\alpha_D</math> (589nm) = -6,99 (c = 0,01 g/mL, MeOH) a 20°C</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>P70</b> | <b>395</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-[4-(1-aminoetil)-2,6-difluorobenzoil]-4-etilisoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : <math>\delta</math> 11,60 (d, 1H), 8,75 (s ancho, 3H), 8,47 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 4,52 (s ancho, 1H), 2,33 (cuad, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,10 (t, 3H)</p> <p><b>RMN <sup>19</sup>F</b> : -108,7</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.300-2.000, 1.676, 1.631</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 357,1415, medido 357,1415</p>                                                                                                                                                          |
| <b>P72</b> | <b>403</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2,6-difluoro-3-metoxibenzoil}isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : <math>\delta</math> 11,70 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,55 (m, 3H), 7,95 (dd, 1H), 7,60 (t y dd, 2H), 7,40 (m, 2H), 4,70 (cuad, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.300-2.300, 1.687, 1.649, 1.630, 1.589</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 359,1207, medido 359,1189.</p> <p><b>Pureza óptica</b> (SFC: columna ID 5<math>\mu</math>M 4,6x250 mm ; eluyente: CO<sub>2</sub> / (isopropanol/butilamina:100/0,5) : 70/30; detección: 256nm) : &gt; 99%.</p> <p>(ausencia de <b>P73</b>)</p> |
| <b>P73</b> | <b>406</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-{4-[(1S)-1-aminoetil]-2,6-difluoro-3-metoxibenzoil}isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : <math>\delta</math> 11,70 (m, 1H), 8,60 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,40 (m, 2H), 4,70 (cuad, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

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

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

|            |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |            | <b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 343,1258, medido 343,1265.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>P90</b> | <b>480</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-[3-(1-aminopropil)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (s ancho, 1H), 8,54 (s ancho, 3H), 8,53 (d, 1H), 7,93 (2m, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,42 (s, 2H), 4,39 (dd, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 0,82 (t, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.350-2.500, 1.675, 1.630, 1.026, 1.006</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 343,1258, medido 343,1248</p> <p><b>Pureza óptica</b> (SFC: columna Whelk (S, S) 5μM 4,6x250 mm ; eluyente: CO<sub>2</sub>/ (isopropanol/dietilamina:100/0,5) : 70/30; detección: 254nm) : &gt; 99%.</p>     |
| <b>P91</b> | <b>486</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-[2,6-difluoro-3-(pirrolidin-2-il)benzoil]isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (s ancho, 1H), 9,50 (s ancho, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,42 (m, 3H), 4,76 (dd, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,38-2,13-1,99 (m, 4H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.250-2.400, 1.687, 1.667, 787</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 355,1258, medido 355,1267.</p> <p><b>Pureza óptica</b> (SFC: columna ID 5μM 4,6x250 mm ; eluyente: CO<sub>2</sub>/ (isopropanol/Dietilamina:100/0,5) : 70/30; detección: 255nm) : &gt; 99%. (ausencia de <b>P99</b>)</p> |

|     |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P92 | 494 | <p><b>Hidrocloruro de 5-{4-[(1<i>R</i>)-1-aminopropil]-2,6-difluorobenzoil}isoquinolein-1(2<i>H</i>)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,80 (s ancho, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,40 (m, 2H), 4,30 (dd, 1H), 2,05-1,85 (m, 2H), 0,85 (t, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.300-2.100, 1.670, 1.624</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 343,1258, medido 343,1248.</p>                                                       |
| P93 | 501 | <p><b>Hidrocloruro de 5-[4-(1-amino-2-metilpropil)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2<i>H</i>)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300-500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,67 (s ancho, 1H), 8,61 (s ancho, 3H), 8,54 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,39 (s, 2H), 4,13 (d, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,06-0,81 (d, 6H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.500-2.500, 1.626, 1.524, 1.480</p> <p><b>RMN <sup>19</sup>F :</b> -111,3</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 357,1415, medido 357,1409.</p> |
| P94 | 507 | <p><b>Hidrocloruro de 5-[4-(1-aminobutil)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2<i>H</i>)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (s, 1H), 8,80 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 0,90 (t, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.200, .2800, 1.632</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 357,1415, medido 357,1422.</p>                                                                                      |

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

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

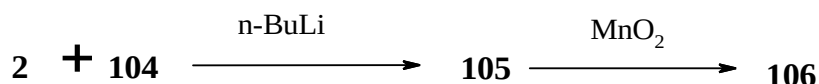
|             |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |            | <p>ancho, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 4,67 (cuad, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,13 (t, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.200-2.500, 1.674, 789</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 357,1409, medido 357,1403.</p>                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>P128</b> | <b>698</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-{4-[amino(3-metoxifenil)metil]-2,6-difluorobenzoil}isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,65 (s ancho, 1H), 9,30 (s ancho, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,80 (s, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.300-2.400, 1.661, 1.627-1.591, 1.259, 783</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 421,1364, medido 421,1346</p> |
| <b>P129</b> | <b>704</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-[4-(1-amino-2-ciclohexiletil)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (s ancho, 1H), 8,75 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 1,95-0,85 (3m, 13H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.387, 3.150-2.600, 2.923-2.851, 1.661-1.631, 1.591, 1.260</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 411,1884, medido 411,1869</p>                             |
| <b>P130</b> | <b>708</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-(4-{1-[(ciclohexilmetil)amino]-etil}-2,6-difluorobenzoil)isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,50 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,35 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,75-0,90 (3m, 11H), 1,65 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.163, 3.019, 2.921-2.854, 2.661, 1.692-1.673, 1.634-1.592, 1.437, 1.237</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup></p>                           |

|             |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |            | 425,2041, medido 425,2042                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>P131</b> | <b>710</b> | <p><b>Hidroclore de 5-[4-(1-aminoetil)-2,6-difluorobenzoil]-3-metilisoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,80-11,60 (m, 1H), 9,00-8,60 (m, 3H), 8,50 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (s ancho, 1H), 4,55 (cuad, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.200-2.300, 1.672</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>F<sub>2</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 343,1258, medido 343,1268; m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H-NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 326,0993, encontrado 326,0991</p> |
| <b>P133</b> | <b>730</b> | <p><b>Hidroclore de 5-{4-(1-aminoetil)-5-[2-(dimetil-amino)etoxi]-2-fluorobenzoil}isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (m, 1H), 10,80 (m, 1H), 8,60 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,00 (t, 1H), 5,00 (cuad, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,85 (s ancho, 6H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.367, 2.800-2.300, 1.655, 1.627, 1.481</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 398,1880, medido 398,1881</p>                                                                   |
| <b>P134</b> | <b>732</b> | <p><b>Metanosulfonato de 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorobenzoil]-3-metilisoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,80-11,60 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,50-8,30 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 2,30 (s ancho, 3H), 1,70 (s, 6H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.300-2.000, 1.675, 1.632, 1.176</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 357,1415, medido 357,1412</p>                                                                                                                                                         |
| <b>P135</b> | <b>734</b> | <b>Hidroclore de 5-[4-(1-aminoetil)-2,6-difluoro-3-</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|             |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |            | <p><b>metoxibenzoil]-3-metilisoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (m, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,70 (cuad, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.430-2.250, 1.666, 1.632, 1.595, 838-687</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 373,1364, medido 373,1365</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>P137</b> | <b>741</b> | <p><b>Hidrocloreuro de 5-{4-[-1-aminoetil]-2-fluoro-3-metoxibenzoil}isoquinolein-1(2H)-ona, enantiómero 2</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,60 (d, 1H), 8,70 (s ancho, 3H), 8,45 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,68 (cuad, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.300-2.200, 1.664, 1.621</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>FH<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 341,1301, medido 341,1298; m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H-NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 324,1012, encontrado 324,1036</p> <p><b>Pureza óptica</b> (columna AD-H 5μM 4,6x250 mm ; eluyente: EtOH/ CH<sub>3</sub>CN/butilamina:95/5/0,1) ; detección: 260nm) : &gt; 99%.</p> <p>(ausencia de <b>P67</b>)</p> <p><b>α<sub>D</sub></b> (589nm) = 6,85 (c = 0,01 g/mL, MeOH) a 20°C</p> |

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

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



**Intermedio 105:**

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

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

15 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,80 (s ancho, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,14 (d ancho, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 6,94 (s ancho, 1H), 6,70 (d ancho, 1H), 6,65 (dl, 1H), 5,98 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,41 (2d, 3H).

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.400-3.100, 1.707, 1.209-1.183-1.157, 733

**Intermedio 106:**

20 **2,2,2-trifluoro-N-{1-[3-fluoro-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-5-metoxifenil]etil}acetamida**

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

25 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,90 (m, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,75 y 8,70 (2d, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,10 (s ancho, 1H), 7,00 (d ancho, 1H), 5,10 (q, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.125 (débil), 1.717, 1.677, 1.621 y 1.590, 1.570, 1.208-1.095, 833-667

Esta secuencia se ha utilizado para preparar los intermedios siguientes:

**Intermedio 20:**

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

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 9,90 (s ancho, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.125, 1.708, 1.653, 1.608, 1.568, 1.204-1.181-1.149, 831-760-734

10 **Intermedio 96**

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

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

15 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 10,00 (s ancho, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,15 (cuad, 1H), 3,80 (t, 2H), 2,80 (2m, 2H), 1,85 (quint, 2H), 1,45 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.395, 1.708, 1.652, 1.610, 1.595, 1.572 . 1.200-1.148, 830-700

**Intermedio 264:**

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

20

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

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

25 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.294, 1.724, 1.700, 1.656, 1.100-1.280

**LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 472**

**Pureza óptica** (SFC: Columna IA 3μM 4,6x250 mm; CO<sub>2</sub> / (etanol/dietilamina:100/0,5): 80/20; Detección: 215nm) : > 99%.

α<sub>D</sub> (589nm) = +65,93 (c=0,010g/mL, MeOH, 20°C).

**Intermedio 359:**

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

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

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

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.286, 1.702, 1.651

10 **Pureza óptica** (SFC: Columna IA 3μM 4,6x250 mm; CO<sub>2</sub> / (etanol/dietilamina:100/0,5): 80/20; Detección: 215nm) : > 99%.

**Intermedio 399:**

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

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

15 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,65 (d y t, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,38 (s ancho, 1H), 4,52 (cuad, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s ancho, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.313, 1.684-1.658

**Intermedio 455:**

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

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

25 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,95 (s ancho, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,57 (cuad, 2H), 3,98 (t, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,46 (t, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.280, 1.703, 1.655

**Intermedio 514:**

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

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

5 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,00 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,15 (cuad, 1H), 4,50 (cuad, 2H), 3,70 (t, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,45 (t, 6H)

**RMN <sup>19</sup>F** : -73, **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3.270, 1.722

**Intermedio 544:**

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

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

15 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,00 (m, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,8-7,75 (d y dd, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,01 (cuad, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 3,5 (s, 3H), 1,5 (d, 3H), 1,45 (t, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>)**: 3.290, 1.698, 1.651

**Intermedio 641:**

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

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,00 (s ancho, 1H, NH), 9,45 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,53 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>)**: 3.222, 1.710, 1.651, 1.608, 1.569

25 **Intermedio 736:**

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

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

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

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.259, 1.697-1.663

5 **Intermedio 750:**

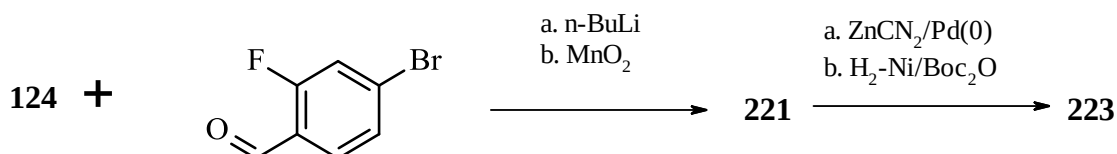
***N*-(8-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida**

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

10 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,65 (s, 1H, NH), 8,40 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,40-7,37 (2d, 2H), 7,07 (t, 1H), 4,55 (cuad., 2H), 3,83 (m, 2H), 3,55 (dd, 1H), 3,38 (dd, 1H), 3,08 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,47 (t, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.307, 1.709, 1.653, 1.568, 1.277, 1.155

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



**Intermedio 221:**

**(4-bromo-2-fluorofenil)(1-etoxiisquinolein-5-il)metanona**

Etapas 1:

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

seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se evapora en vacío. Por recrystalización en acetonitrilo se obtiene el intermedio esperado (1,8 g).

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8,16 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,52 (d, 1H), 6,32 (d, OH), 4,50 (cuad., 2H), 1,40 (t, 3H)

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

#### Etapas 2:

La oxidación del intermedio obtenido anteriormente en presencia de  $\text{MnO}_2$  da lugar al intermedio **221**.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8,48 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,78 a 7,6 (m, 5H), 4,57 (cuad, 2H), 1,45 (t, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ )**: 1.650

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

#### **Intermedio 222:**

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

A una disolución del intermedio **221** (2 g, 5,34 mmoles) en DMF (10 mL) desgaseada con nitrógeno, a temperatura ambiente, se añaden  $\text{Zn(CN)}_2$  (0,75 g, 6,41 mmoles) y  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0,31 g). La mezcla de reacción se calienta a  $100^\circ\text{C}$  durante 45 minutos y se hidroliza con agua. La fase orgánica se extrae con acetato de etilo, se lava 4 veces con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se evapora en vacío. El residuo se purifica por cromatografía flash en sílice (eluyente: gradiente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -AcOEt : 100/0 a 95-5). El intermedio **222** esperado (1,6 g) se obtiene en forma de un sólido.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8,51 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 4,58 (cuad, 2H), 1,46 (t, 3H)

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ )**: 1.651, 2.239

#### **Intermedio 223:**

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

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

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

5 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,72 a 7,62 (m, 3H), 7,53 (t, 1H), 7,25 (dl, 1H), 7,16 (dl, 1H), 4,56 (cuad., 2H), 4,23 (d, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,40 (s ancho, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.360, 1.740, 1.683-1.662, 1.525, 1.278-1.159, 810-783-752

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

**Intermedio 21:**

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

15 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,50 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,10 (cuad, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,35 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.344, 3.277, 1.646, 1.609

**Intermedio 265:**

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

Obtenido a partir del intermedio **264**

20 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,40 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,55 (q, 2H), 4,20 (q, 1H), 3,75 (m, 2H), 2,85-2,70 (2m, 2H), 2,30-1,90 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,25 (d, 3H), 1,45 (t, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.383, 3.269, 1.643

**Intermedio 360:**

25 **{5-[(1*S*)-1-aminoetil]-3,4-dihidro-2*H*-cromen-8-il}(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,40 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 4,56 (cuad, 2H), 4,19 (cuad, 1H), 3,75 (t, 2H), 2,85 (dt, 1H), 2,69 (dt, 1H), 1,83 (m, 4H), 1,47 (t, 3H), 1,24 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.387, 3.290, 1.643, 1.612

**Intermedio 456:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,40 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,79 (d, 1H),  
5 7,64 (t, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,00 (t, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,90  
(m, 1H), 3,83 (m, 1H), 2,04 (s ancho, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,45 (t, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.361, 3.285, 1.651, 1.585, 1.272, 1.235, 807, 756

**Intermedio 515:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,31 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,52 (d, 1H),  
10 7,52 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,51 (cuad, 2H), 4,17 (cuad, 1H), 3,66 (m, 2H), 2,81 (m, 1H),  
2,66 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,22 (d, 3H), 1,95 (s ancho, 2H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.379, 3.310, 1.653

**Intermedio 545:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,39 (dt, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,70 (dd,  
15 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 4,05 (cuad,  
1H), 3,50 (s, 3H), 1,90 (s ancho, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,29 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.365, 3.300, 1.657, 1.245, 1.033, 810, 788

**Intermedio 751:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,40 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,78 (d, 1H),  
25 7,62 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 4,53 (cuad, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,90-  
2,65 (2dd, 2H), 2,74 (m, 1H), 1,93-1,80 (2m, 2H), 1,50 (s ancho, 2H), 1,48 (t, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.381, 1.654

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

| Producto | Resultante de | Nomenclatura<br>Descripción analítica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P3       | 20            | <p><b>Dihidrocloruro de {4-[(1<i>R</i>)-1-aminoetil]-2-metoxifenil}(isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,90 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,56 (dl, 2H), 8,05 (dd, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,60 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.300-1.980, 1.656</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 307,1447, medido 307,1472</p> <p><b>Pureza óptica</b> (Columna ADH 3μm 4,6x250 mm ; eluyente: CH<sub>3</sub>CN/isopropanol/trietilamina) : 85/15/0,1; Detección: 325nm : &gt; 99%. (ausencia de <b>P119</b>)</p> <p><b>α<sub>D</sub></b> (589nm) = 1,15 (c = 0,011 g/mL, MeOH) a 20°C</p> |
| P13      | 96            | <p><b>Dihidrocloruro de {5-[(1<i>R</i>)-1-aminoetil]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-cromen-8-il}(isoquinolein-5-il)metanona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,80 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,60 (m, 5H), 8,05 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,80 (t, 2H), 2,80 (dd, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,50 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.000-2.500, 1.650</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 333,1603, medido 333,1593</p>                                                                                                                                                                                                                             |

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

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

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

|             |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |            | <b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.200-2.300, 1.639.<br><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub><br>[M+H] <sup>+</sup> 355,1213, medido 355,1212                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>P139</b> | <b>750</b> | <b>Hidrocloreto de 5-[[4-(aminometil)-3,4-dihidro-2H-cromen-8-il]carbonil]isoquinolein-1(2H)-ona</b><br><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 11,50 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,00 (m, 2H)<br><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.400, 3.100, 2.900-2.800, 1.647-1.626<br><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub><br>[M+H] <sup>+</sup> 335,1396, medido 335,1400 |

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

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

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

**Intermedio 54:**

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

A una mezcla de **53** (8,7 g, 33 mmoles) y de **655** (7,6 g, 33 mmoles) en cloruro de metileno (700 mL) a 30°C, se añade AlCl<sub>3</sub> (8,8 g). La mezcla se calienta 1 hora a 50°C, después de volver a temperatura ambiente, se añade de nuevo AlCl<sub>3</sub> (8,8 g). La mezcla se calienta a 50°C durante 24 horas, se añade de nuevo AlCl<sub>3</sub> (8,8 g). Después de 24 horas de calentamiento a 50°C y dos días a ambiente, la mezcla se hidroliza con precaución sobre una mezcla de hielo y agua. El producto se extrae con cloruro de metileno, la fase orgánica se seca y se concentra en vacío. El producto se purifica por cromatografía en sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>AcOEt 90/1) se obtiene así el intermedio **54** (3,8 g).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,50, 8,72, 8,70, 8,40, 7,90, 7,75, 6,80, 6,70, 4,97, 2,15, 1,50.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.331, 3.000-2.500, 1.692-1.663, 1.165

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

5 **Intermedio 652:**

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

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

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

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.208, 1.712, 1.653, 1.571, 1.145, 1.185, 1.208

**Intermedio 656:**

15 **2,2,2-trifluoro-*N*-{(1*R*)-1-[3-hidroxi-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]etil}acetamida**

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

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

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.295, 1.707, 1.629, 1.147 ancho

20 **Intermedio 665:**

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

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

25 **RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,00 (NH), 9,40, 8,55, 8,30, 8,00, 7,88, 7,75, 7,45, 6,98, 5,00, 4,45, 3,20, 1,48

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.300, 1.709, 1.650, 1.230-1.150

**Intermedio 673:**

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

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,1-9,85 (m, 2H), 8,75 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,35 (t, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 6,65-6,55 (2s, 2H), 4,98 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)  
**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.287, 3.120-1.980, 1.706-1.625

**Intermedio 55:**

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

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

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

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.215, 1.724-1.658, 1.178

**Intermedio 659:**

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

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,80 (s ancho, 1H, NH), 9,50 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,25 (m, 2H), 5,05 (cuad., 1H), 2,70 (cuad, 2H), 1,52 (d, 3H), 1,12 (t, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.296, 1.705, 1.657

**Intermedio 674:**

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

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

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

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.233, 1.726-1.664, 1.118, 852, 763, 614

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

**Intermedio 56:**

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

- 10 A una disolución de **55** (2,67 g, 6,41 mmoles) en metanol se añade una disolución de NaOH 1N (46 mL), el medio de reacción se agita a temperatura ambiente hasta la conversión completa. El disolvente se evapora en vacío, el residuo se recoge con agua (150 mL) y se extrae con cloruro de metileno, la fase orgánica se seca y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH/NH<sub>4</sub>OH 28% (95/05/0,5)). El intermedio **56** (0,8 g) se obtiene en forma de un aceite.

- 15 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,40 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,40 (dl, 1H), 7,85 (d ancho, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,00 (s ancho, 1H), 6,95 (s ancho, 1H), 4,00 (cuad, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,30 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.500-3.250, 1.654, 1.610, 1.571, 834-672

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

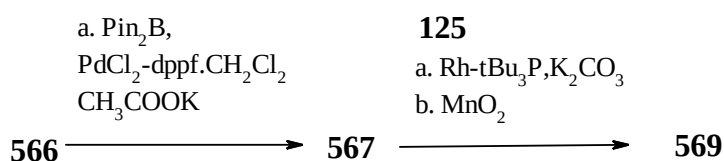
| Producto | Resultante de | Nomenclatura<br>Descripción analítica                                                                                                                                                                                                                                          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

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

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

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

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



**Intermedio 567:**

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

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,50 (2m, 3H), 7,16 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 1,35 (s ancho, 9H), 1,3 (s, 12H), 1,28 (d, 3H)

**RMN <sup>19</sup>F**: -108,6

**IR (cm<sup>-1</sup>)**: 3.341, 1.700, 1.361

**GC-EI** (70 eV): M<sup>+</sup>. = 365,2

**Intermedio 569:**

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

Etapas 1:

A una mezcla del intermedio **567** (1,8 g, 4,9 mmoles), del intermedio **125** (0.986 g, 4,9 mmoles) y de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,36 g, 9,8 mmoles) en dioxano (18 mL) desgaseada con argón, se añaden dímero de cloruro de bis(etilen)rodio(I) (38 mg) y tri-*terc*-butil-fosfina en disolución 1M en tolueno (0,196 mL). La mezcla de reacción se calienta 6 horas a 60°C y se agita 3 días a temperatura ambiente. Después de hidrólisis y extracción con Et<sub>2</sub>O, la fase orgánica se lava sucesivamente con agua hasta pH=7, con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora en vacío. El residuo se purifica por cromatografía flash en sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-THF : 95-5) para proporcionar el intermedio esperado (1,1 g) en la forma de un sólido beige

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

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.315, 1.683

Etapas 2:

El intermedio obtenido anteriormente se oxida en presencia de MnO<sub>2</sub> (según el protocolo descrito anteriormente) para proporcionar el intermedio **569**.

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

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.348, 1.680-1.661

**Intermedio 587:**

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

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,15 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,36-7,29 (2d anchos, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,14-7,11 (2d, 1H), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,93 (m,

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

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.343, 1.689

5 El intermedio **587** se oxida en presencia de MnO<sub>2</sub> (según el protocolo descrito anteriormente) para proporcionar el intermedio **588**.

**Intermedio 588:**

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

10 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,44 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,50 (d ancho, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,58 (cuad, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,27 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.352, 1.708, 1.660

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

| Producto    | Resultante de | Nomenclatura<br>Descripción analítica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P108</b> | <b>569</b>    | <p><b>Hidrocloreuro de 5-[3-(1-aminoetil)-2-fluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,57 (d, 1H), 8,80-8,40 (m, 3H), 8,47 (d, 1H), 7,96 (td, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,66 (td, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,62 (m, 1H), 1,54 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.300-2.000, 1.663, 1.615</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 311,1190, medido 311,1184.</p> <p><b>Pureza óptica</b> (SFC: columna ID 3μM 4,6x250 mm; eluyente: CO<sub>2</sub> / (isopropanol/Dietilamina:100/0,5) :</p> |

|             |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |            | 70/30; detección: 253nm) : > 99%.<br>(ausencia de <b>P100</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>P109</b> | <b>588</b> | <b>Hidrocloreto de 5-[4-(1-aminoetil)-3-metoxi-2-metilbenzoil]isoquinolein-1(2H)-ona</b><br><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 11,58 (d, 1H), 8,51 (m, 3H), 8,46 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,66 (cuad, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,53 (d, 3H)<br><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.400-2.300, 1.681, 1.650<br><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> 337,1547, medido 337,1541.<br>m/z teórico para C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> [M+H-NH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> 320,1281, medido 320,1277.<br>m/z medido para C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> [M-H] <sup>-</sup> 335,30. |

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

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

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

**Intermedio 147:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,30 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,05 (d ancho, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,65 (d ancho, 1H), 7,40 (d ancho, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,60 (quint, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,20 (d, 3H)

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

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

**Intermedio 148:**

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

**Intermedio 149:**

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

A una disolución del intermedio **149** (0,5 g) en cloruro de metileno (30 mL) se añade en 10 minutos TFA (1,7 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20h antes de concentrarla en vacío. El residuo recogido en agua se trata con sosa al 20% y se extrae con cloruro de metileno, la fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. La evaporación bajo presión reducida da lugar a la obtención del intermedio **150** (0,25 g).

**Intermedio 150:**

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

**Pureza óptica** (electroforesis capilar: CE estándar, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,05M, pH2,5 - H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>cc/Ciclodextrina HS α, detección 233nm) : 99%.

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

**Intermedio 692:**

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

**Pureza óptica** (electroforesis capilar: CE estándar, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,05M, pH2,5 - H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>cc/Ciclodextrina HS α, detección 233nm) : > 99%.

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

**Intermedio 151:**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,30 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,05 (d ancho, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,65 (d ancho, 1H), 7,40 (d ancho, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,60 (quint, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,20 (d, 3H)

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

**Intermedio 152:**

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

**Intermedio 153:**

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

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

**Intermedio 154:**

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

**Pureza óptica** (electroforesis capilar: CE estándar, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,05M, pH2,5 - H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>cc/Ciclodextrina HS α, detección 233nm) : > 99%.

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

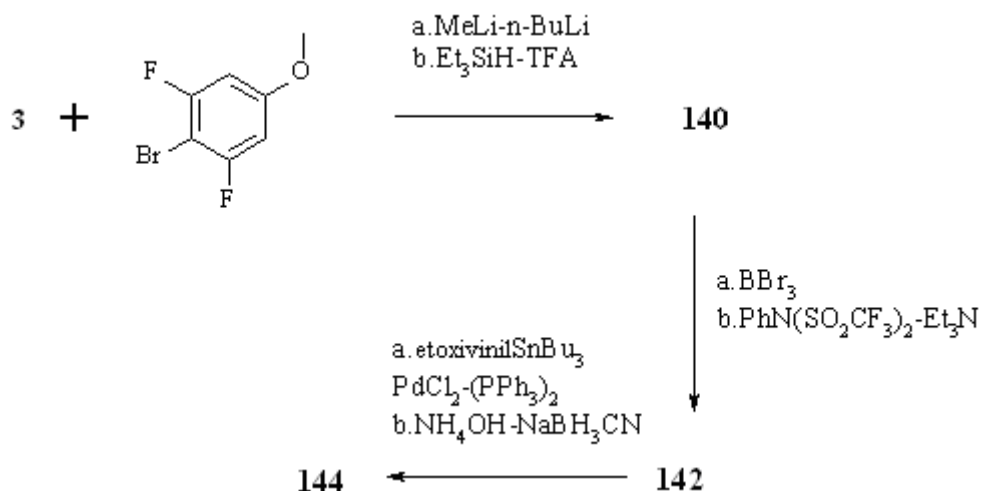
| Producto | Resultante de | Nomenclatura<br>Descripción analítica                                                                                                                                                                                                                                          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

|      |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P127 | 692 | <p><b>Dihidrocloruro de {4-[(1<i>R</i>)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolein-5-il)metanol, enantiómero 2</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,82 (s, 1H), 8,73 (m, 3H), 8,66 (d, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,48 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.231, 3.200-2.300</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 315,1309, medido 315,1309.</p> <p><b>Pureza óptica</b> (electroforesis capilar: CE estándar, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,05M, pH2,5 -H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>cc/Ciclodextrina HS α, detección 233nm) : 99%.</p> |
|------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Protocolo XXVI: Preparación de los compuestos de fórmula (I) para los que X representa -CH<sub>2</sub>-**

Los compuestos de fórmula (I) para los que X representa -CH<sub>2</sub>- pueden sintetizarse según los procedimientos descritos a continuación:

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



**Intermedio 140:**

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

10 **Etapas 1:**

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

- 20 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,60 (s, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,85-7,95 (2m, 2H), 6,65-6,75 (d, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 6,0-8,0 (m, 1H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.248, 1.050-1.200, 1.705, 1.666

Etapla 2:

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

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

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.138

**Intermedio 142:**

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

Etapla 1:

A una disolución del intermedio **140** (8 g, 20 mmoles) en cloruro de metileno (160 mL) enfriada a -70°C. se añade una disolución 1N de BBr<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (48 mL, 48 mmoles). La mezcla de reacción se agita 2 días a temperatura ambiente. El medio de reacción enfriado a -70°C y tratado con 50 mL de metanol en 20 minutos se vuelve a llevar a temperatura ambiente y se concentra en vacío. El residuo calentado a reflujo en 160 mL de metanol durante 1h30 se concentra en vacío. El intermedio esperado (6,9 g) se obtiene en forma de su hidrobromuro.

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

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.647-1.633, 2.500-3.100

Etapas 2:

A una disolución del intermedio obtenido anteriormente (500 mg, 1,8 mmoles) y de trietilamina (1,8 g, 18 mmoles) en 35 mL de cloruro de metileno enfriada a -78°C se añade *N*-fenil-bistrifluorometanosulfonimida (1 g, 2,8 mmoles) en un minuto. La mezcla de reacción se agita 1 hora a -78°C y se añade 1 mL de Et<sub>3</sub>N suplementario. Después de agitar durante 1 hora a -78°C el medio de reacción se hidroliza a -78°C por adición de agua. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora en vacío. El residuo se purifica por cromatografía flash en sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt : 100-0 a 80-20). Se obtienen 230 mg del intermedio **142** en la forma de un aceite.

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,40 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 4,50 (s, 2H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.427-1.138, 1.210

**Intermedio 144:**

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

Etapas 1:

A una disolución degaseada con nitrógeno del intermedio **142** (500 mg, 1,23 mmoles) en DMF (5 mL). Se añaden 60 mg (0,22 mmoles) de trifenilfosfina, 15 mg (0,066 mmoles) de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 160 mg (3,77 mmoles) de LiCl y 530 mg (1,46 mmoles) de (1-etoxi-vinil)-tributilestano. La mezcla se calienta a 70°C durante 5 horas y se agita la noche a temperatura ambiente. El medio tratado con una disolución acuosa de HCl 1N se agita a temperatura ambiente y se basifica con una disolución de NH<sub>4</sub>OH al 28%. La fase orgánica extraída con AcOEt se lava con una disolución acuosa de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía flash en sílice (eluyente: gradiente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt : 100-0 a 90-10). Se obtiene el intermedio esperado (150 mg).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,35 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,60 (s, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.685, 1.620, 1.579, 1.315, 860-831-761

Etapas 2:

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,40 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,95 (cuad., 1H), 1,25 (d, 3H), 1,95 (m, 2H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1.309, 3.200-3.400

**Intermedio 530:**

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

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,2 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,8 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 4,5 (cuad., 2H), 4,25 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,45 (m, 6H)

**RMN <sup>19</sup>F** : -73

**Intermedio 678:**

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

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,80 (d, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,00 (d ancho, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,05 (dd, 1H), 5,0 (quint., 1H), 4,40 (s, 2H), 1,40 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.430, 3.050, 1.703, 1.555

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

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

|             |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P125</b> | <b>678</b> | <b>Dihidrocloreuro de 1-[3-fluoro-4-(isoquinolein-5-ilmetil)fenil]etanamina</b><br><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 9,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,62 (s ancho, 3H), 8,48 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 1,50 (d, 3H)<br><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 2.552-2.505, 2.083-1.984-1.855, 1.645-1.609, 877-839-815<br><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 281,1454, medido 281,1466 |
|-------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### **Protocolo XXVII**

Cuando Ry<sub>3</sub> representa:

- un grupo -C(=O)-CHRy<sub>4</sub>-NHRy<sub>5</sub> con Ry<sub>4</sub> representando un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y Ry<sub>5</sub> representando un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o
- un grupo -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, o
- un grupo -Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o
- un grupo ciclohexilo, o
- un grupo metilsulfonilo,

se han utilizado los protocolos siguientes.

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

#### **Intermedio 418:**

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

A una disolución del intermedio **417** (2,6 g, 5,5 mmoles) en cloruro de metileno (20 mL) se añade ácido trifluoroacético (2 veces, 2,07 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18h, se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se trata con sosa 1N. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra en vacío. El intermedio **418** (2 g) así obtenido se aplica en la etapa siguiente sin purificación suplementaria.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,50 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,60 (cuad, 2H), 4,30 (t y s, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,45 (t, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.390, 1.667, 1.633, 1.567, 814-757

5 **Intermedio 421:**

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

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,50 (d, 1H), 8,2-8,1 (dd, 2H), 8,00 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 6H)

10 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.371, 3.302, 1.668

**Intermedio 426:**

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

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

15 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,50 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,60 (cuad, 2H), 4,30 (t y s, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,45 (t, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.390, 1.666, 1.633, 1.567, 814-757

**Intermedio 435:**

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

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,60 (cuad, 2H), 4,05 (cuad, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.380, 3.317, 1.669, 1.633

25 **Intermedio 468:**

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

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,60 (cuad, 2H), 4,05 (cuad, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.381, 3.314, 1.670

5 **Intermedio 752:**

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

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,54 (d ancho, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,13 (d ancho, 1H), 8,02 (d ancho, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,31 (m, 2H), 4,57 (cuad, 2H), 4,06 (cuad, 1H), 2,01 (s ancho, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,30 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.375-3.310, 1.671

**LCMS [M+H]<sup>+</sup>** = 356

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

15 **Intermedio 419:**

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

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,0 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 5,40 (cuad, 1H), 4,60 (cuad, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,50 (t, 3H), 1,40 (m, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.350, 1.720, 1.667, 1.586

**Intermedio 427:**

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

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

- 5 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,0 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 5,40 (cuad, 1H), 4,60 (cuad, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,50 (t, 3H), 1,40 (m, 9H)  
**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.350, 1.720, 1.667, 1.586

**Intermedio 765:**

- 10 **(2-{[(1R)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil]amino}-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo**

- 15 A una disolución de **468** (1 g, 2,8 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) se añaden sucesivamente 1-hidroxibenzotriazol (0,37 g, 2,8 mmoles), hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,59 g, 2,8 mmoles), N-*terc*-butoxi-carbonil-glicina (0,49, 2,8 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (0,78 mL, 5,6 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla diluida con cloruro de metileno, se lava con sosa 1N, HCl 1N y agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentra en vacío. El producto **765** (1,1 g) se obtiene en forma de un sólido blanco.

- 20 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,2 (dd, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,0 (t, 1H), 5,02 (quint, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 3,58 (dd, 2H), 1,48 (t, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,4 (s, 9H)  
**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.304, 1.714, 1.675, 1.654

**Intermedio 436:**

- 25 **(2-{[(1S)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil]amino}-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo**

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

- 30 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,2-8,1 (dd, 2H), 8,05 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,55 (cuad, 2H), 3,65-3,5 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,35 (s, 9H)  
**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.311, 1.717, 1.672, 1.637

**Intermedio 742:**

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

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

5 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,55 (cuad, 2H), 3,55 (d, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.500-3.200, 1.667

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

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

**Intermedio 224:**

15 **{2-[(1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil)amino]-2-oxoetil}carbamato de *terc*-butilo**

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

25 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,62 (m, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,97 (t, 1H), 4,99 (quint, 1H), 3,58 (d, 1H), 1,38 (s ancho, 12H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.305

**LCMS [M+H]<sup>+</sup> =** 485

**Intermedio 320:**

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

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

**Intermedio 392:**

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

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

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,32 (m, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,15 (d ancho, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,32 (dd, 2H), 7,21 (d, 2H), 5,03 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 2,85 (s, 3H), 1,44 (d, 3H), 1,38 (s, 9H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.303, 3.200-2.500, 1.699, 1.672, 1.660, 1.632

**Intermedio 420:**

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

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

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

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.600-2.500, 1.695, 1.633, 1.505

**LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 463**

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

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

**Intermedio 469:**

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

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,58 (cuad y m, 3H), 3,85 (cuad, 1H), 3,75-3,45 (2m, 2H), 3,68-3,45 (2m, 2H), 2,65-2,5 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,75-1,65 (2m, 2H), 1,50 (t y m, 7H), 1,30 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.333, 1.674

**Intermedio 437:**

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

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,58 (cuad y m, 3H), 3,85 (cuad, 1H), 3,75-3,45 (2m, 2H), 3,68-3,45 (2m, 2H), 2,65-2,5 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,75-1,65 (2m, 2H), 1,50 (t y m, 7H), 1,30 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.328, 1.671

**Intermedio 285:**

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

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

**Intermedio 422:**

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

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

- 5 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 4,57 (cuad y m, 3H), 3,75-3,45 (2m, 2H), 3,65-3,45 (2m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,8-1,4 (m, 4H), 1,6-1,45 (2m, 2H), 1,50 (t, 3H), 1,4 (s, 6H)

**Intermedio 516:**

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

- 10 A una disolución de **468** (1 g, 2,8 mmoles) en DMF (15 mL) se añaden Et<sub>3</sub>N (1,18 mL, 8,4 mmoles) y 2-bromoetil-metil-éter (0,29 mL, 3,1 mmoles). La mezcla se calienta a 70°C durante 4 días. El medio se decanta en presencia de agua y de cloruro de metileno, la fase orgánica se lava con agua y con una disolución saturada de NaCl. Después de secar sobre
- 15 MgSO<sub>4</sub> y de concentrar en vacío, el residuo se cromatografía en gel de sílice utilizando un eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt : 50/50. El producto **516** (0,46 g) se obtiene en forma de un aceite.
- RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 4,6 (cuad, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,4 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,25 (s, 1H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (d, 3H)
- 20 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.325
- LCMS [M+H]<sup>+</sup> =** 414
- Pureza óptica** (Columna OJ-H, eluyente: metanol/dietilamina 100/0,1, detección 254nm) : >98,8%.

**Intermedio 517:**

- 25 **(2,6-difluoro-4-{{(1S)-1-[(2-metoxietil)amino]etil}fenil}(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona**

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

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 4,6 (cuad, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,4 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,25 (s, 1H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (d, 3H)

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.325

5 **LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 414**

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

**Intermedio 753:**

10 **[2,6-difluoro-4-(1-([2-(metilsulfonil)etil]amino)etil)fenil](1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona**

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

15 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,53 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,58 (cuad, 2H), 3,88 (cuad, 1H), 3,23 (cuad, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,29 (d, 3H)

20 **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3.339, 1.671, 1.371, 1.119

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

25

| Producto | Resultante de | Nomenclatura<br>Descripción analítica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P38      | P17           | <p><b>Hidrocloreuro de N-(1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil)-glisinamida</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,70 (m, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 1,45 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.100-3.000, 3.000-2.800, 1.672</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 386,1316, medido 386,1315</p>         |
| P48      | 285           | <p><b>Hidrocloreuro de 5-(2,6-difluoro-4-{1-[(2-hidroxi-etil)amino]etil}benzoil)isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70-11,60 (s, 1H), 10,0-9,0 (2m, 2H), 8,55 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,77-7,55 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 5,5-5,0 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,95-2,80 (2m, 2H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.350, 2.844-2.400, 1.687-1.674, 1.633</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 373,1364, medido 373,1362</p>  |
| P54      | P17           | <p><b>Hidrocloreuro de N-(1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil)-L-isoleucinamida</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,65 (s ancho, 1H), 9,25 (2d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,12 (masivo, 3H), 7,90 (2d, 1H), 7,60 (2t, 1H), 5,10 (quint, 1H), 3,72 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,60-1,05 (m, 3H), 0,95-0,85 (m, 6H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.600-2.300, 1.689, 1.661, 1.630</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup></p> |

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

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

|     |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |     | <p><b>glisinamida</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,65 (s ancho, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,30-7,90 (s ancho, 3H), 7,90 (dd, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,30 (d, 2H), 5,05 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 1,45 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.318, 3.200-2.500, 1.692, 1.674</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 386,1316, medido 386,1300.</p> <p><b>α<sub>D</sub></b> (589nm) = -59,93 (c = 1, DMSO) a 20°C</p>                                                                                                    |
| P84 | 437 | <p><b>Hidrocloreuro de 5-(2,6-difluoro-4-{(1S)-1-[(2-hidroxietyl)amino]etyl}benzoil)isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 5,24 (t, 1H), 4,53 (q, 1H), 3,69 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 1,63 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.500-3.200, 3.200-2.200, 1.685, 1.620</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 373,1364, medido 373,1350.</p> <p><b>α<sub>D</sub></b> (589nm) = -1,7 (c = 0,01, DMSO) a 20°C</p>                        |
| P89 | 469 | <p><b>Hidrocloreuro de 5-(2,6-difluoro-4-{(1R)-1-[(2-hidroxietyl)amino]etyl}benzoil)isoquinolein-1(2H)-ona</b></p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,80 (s ancho, 1H), 10,80-10,30 (2s ancho, 2H), 8,52 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (d+t, 3H), 7,40 (d, 2H), 5,25 (t, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,95-2,70 (m, 2H), 1,65 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>):</b> 3.500-2.700, 3.200-2.700, 1.685-1.672</p> <p><b>HRMS (ESI) :</b> m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 373,1364, medido 373,1348.</p> <p><b>α<sub>D</sub></b> (589nm) = 1,29 (c = 1, DMSO) a 20°C</p> |

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

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

## **Estudios farmacológicos**

### **Ensayo enzimático ROCK1**

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

#### **Protocolo experimental**

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

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

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

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

#### **Referencia bibliográfica**

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

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

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

### Ensayo funcional (aorta de rata)

#### 5 Estudio de la reactividad vascular sobre segmentos aórticos de rata.

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

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

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

Las preparaciones se contraen 2 veces mediante una disolución hiperpotásica (KCl 60 mM), estando seguida cada una de las 2 contracciones de lavados sucesivos para volver

a la tensión inicial. La ausencia de endotelio se verifica después de la contracción por un agonista de los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, la fenilefrina (PHE,  $10^{-6}$ M), seguido de la adición de carbacol ( $10^{-5}$ M), agonista de los receptores muscarínicos, que induce una relajación únicamente en presencia de endotelio. Después, los anillos se lavan regularmente con SSP durante 60 minutos con el fin de eliminar los agentes farmacológicos.

Los anillos se recontraen con PHE ( $10^{-6}$ M) y después de la estabilización de la contracción, el producto o su disolvente se añade en concentraciones acumulativas, se ensayan 5 concentraciones:  $10^{-8}$ M,  $10^{-7}$ M,  $10^{-6}$ M,  $10^{-5}$ M y  $3 \times 10^{-5}$ M (si el producto está solubilizado en DMSO) ó  $10^{-4}$ M (si el disolvente del producto es H<sub>2</sub>O).

#### Análisis de los resultados

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

$$\% \text{ de contracción } B(t) = [x \text{ (mg) de tensión (compuesto) } B(t) / y \text{ (mg) de tensión máxima (PHE) } B] \times 100.$$

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

| Compuesto de fórmula (I) | Relajación (aorta de rata+PHE), CI <sub>50</sub> (M) |
|--------------------------|------------------------------------------------------|
| P6                       | 2,00E-07                                             |
| P9                       | 3,30E-08                                             |
| P17                      | 1,40E-08                                             |

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

### **Evaluación sobre la presión arterial (ratas RSH)**

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

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

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

**Composiciones farmacéuticas**

Comprimidos obtenidos por granulación húmeda

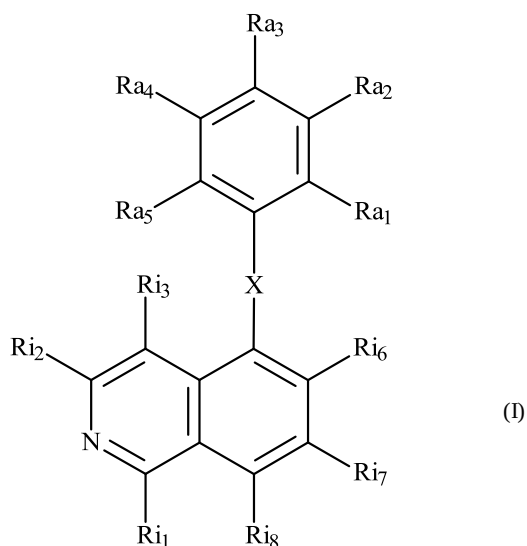
| Constituyentes                                                    | Cantidad % |
|-------------------------------------------------------------------|------------|
| Compuesto de fórmula (I)                                          | 10         |
| Lactosa en polvo normal                          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

Comprimidos obtenidos por compresión directa:

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

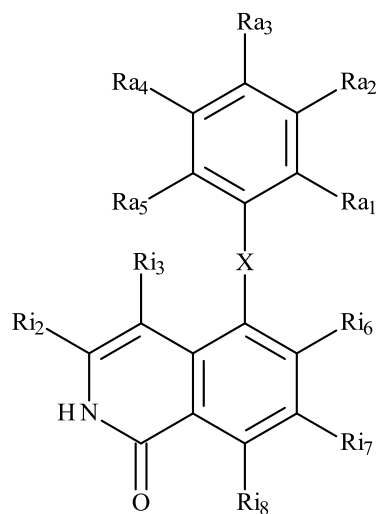
## **REIVINDICACIONES**

**1.** Compuesto de fórmula (I):



en la que:

- 5
- X representa un grupo -C(=O), -CH(OH)- o -CH<sub>2</sub>-,
  - R<sub>i1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,
- entendiéndose que el compuesto de fórmula (I) para el que R<sub>i1</sub> representa un grupo hidroxilo puede estar representado en la forma tautómera siguiente:



- $R_{i2}$  y  $R_{i3}$ , idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo( $C_1-C_6$ ) o un átomo de halógeno,
- $R_{i6}$ ,  $R_{i7}$  y  $R_{i8}$ , idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- 5      -  $R_{a1}$  y  $R_{a5}$ , idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo -Oalquilo( $C_1-C_6$ ) o un grupo alquilo( $C_1-C_6$ ),
- $R_{a2}$  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  $-O-(CH_2)_m-NR'R''$ ,
- 10      -  $R_{a3}$  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  $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$
- $R_{a4}$  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  $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$ ,
- 15      entendiéndose que:
  - $R_{a1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{a3}$ ,  $R_{a4}$  y  $R_{a5}$  no pueden representar simultáneamente un átomo de hidrógeno,
  - $R_{a3}$  y  $R_{a4}$  no pueden representar simultáneamente un grupo  $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$ ,
  - 20      •  $R_{a1}$  y  $R_{a2}$  pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un heterociclo que posee de 4 a 7 eslabones elegido entre tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, tetrahidropirano, tetrahydro-2H-piran-4-amina ó 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina, y
  - 25      •  $R_{a2}$  y  $R_{a3}$  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
  - 30      forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo que posee de 3 a 7 eslabones,

- Ry<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo -CH<sub>2</sub>-ciclohexilo o un grupo 3-metoxifenilo,
- Ry<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- Ry<sub>3</sub> representa:

- 5
- un átomo de hidrógeno,
  - un grupo -C(=O)-CHRy<sub>4</sub>-NHRy<sub>5</sub> con Ry<sub>4</sub> representando un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y Ry<sub>5</sub> representando un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o
  - un grupo -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo,
- 10
- un grupo -Oalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo ciclohexilo o un grupo metilsulfonilo,
- o Ry<sub>1</sub> y Ry<sub>2</sub> forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo ciclopropano, ciclobutano o tetrahidropirano,
- o Ry<sub>2</sub> y Ry<sub>3</sub> forman junto con los átomos de carbono y de nitrógeno a los que están unidos respectivamente un grupo pirrolidina o piperidina,
- 15
- sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

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

20

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

25

4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque Ri<sub>2</sub>, Ri<sub>6</sub>, Ri<sub>7</sub> y Ri<sub>8</sub> representan cada uno un átomo de hidrógeno, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

5. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque  $R_{a1}$  y  $R_{a5}$  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.

5      6. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque  $R_{a3}$  o  $R_{a4}$  representan un grupo  $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$ , sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

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

- 10      -  $R_{y1}$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo( $C_1-C_6$ ),  
-  $R_{y2}$  representa un grupo -alquilo( $C_1-C_6$ ),  
-  $R_{y3}$  representa un átomo de hidrógeno,

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

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

- X representa un grupo  $-C(=O)-$ ,  
-  $R_{i1}$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,  
-  $R_{i2}$ ,  $R_{i6}$ ,  $R_{i7}$  y  $R_{i8}$  representan cada uno un átomo de hidrógeno y  $R_{i3}$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo( $C_1-C_6$ ),  
20      -  $R_{a1}$  y  $R_{a5}$ , idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de flúor, o un grupo alquilo( $C_1-C_6$ ),  
-  $R_{a2}$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo( $C_1-C_6$ ),  
-  $R_{a3}$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo piperidina, o un grupo  $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$ ,  
25      -  $R_{a4}$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo  $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$ , entendiéndose que  $R_{a3}$  y  $R_{a4}$  no pueden representar simultáneamente un grupo  $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$ , y que:

- $Ra_3$  representando un grupo  $-CR_{y_1}R_{y_2}NH(R_{y_3})$ ,  $Ra_1$  y  $Ra_2$  pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo tetrahydrofurano, 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 tetrahydro-2*H*-piran-4-amina ó 1-(tetrahydro-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,
- $R_{y_1}$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo( $C_1-C_6$ ), o un grupo  $-CH_2$ -ciclohexilo,
- $R_{y_2}$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo( $C_1-C_6$ ),
- $R_{y_3}$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo( $C_1-C_6$ ) que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo,

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

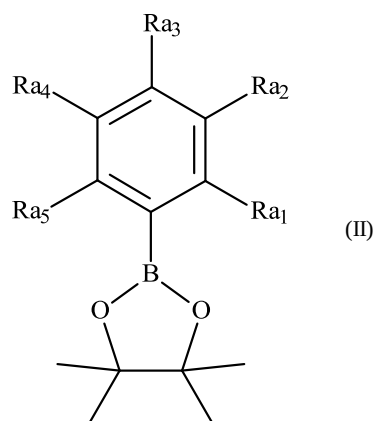
**9. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 elegido entre:**

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

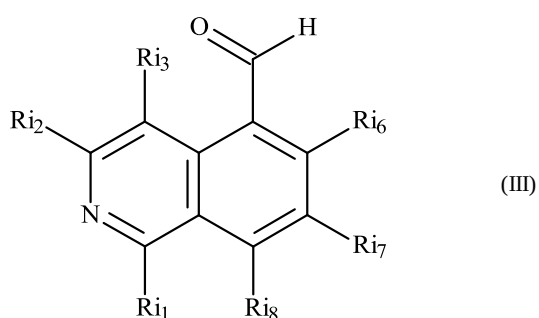
- 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-[4-(1-aminoetil)-2-fluoro-3-metoxibenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente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

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

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

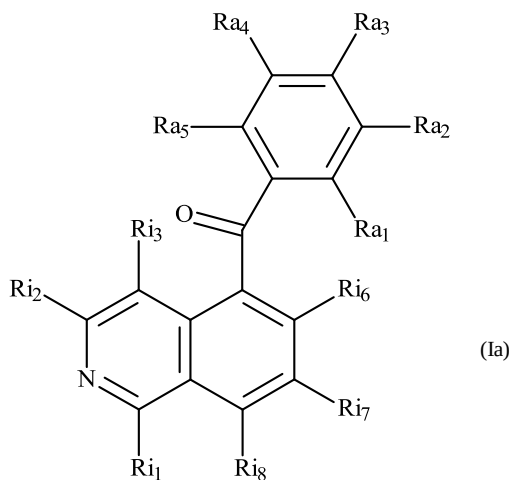


que se somete a una reacción de acoplamiento con el compuesto de fórmula (III):

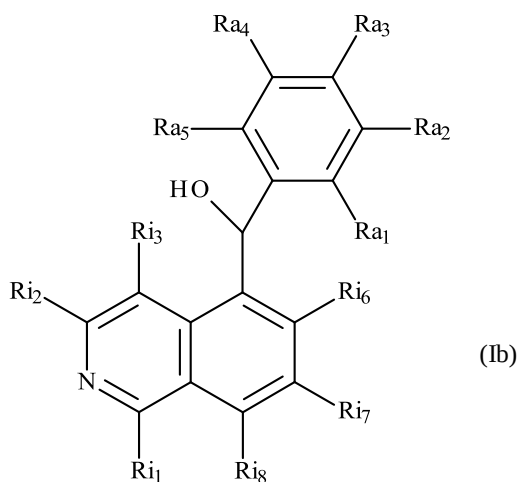


10

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):

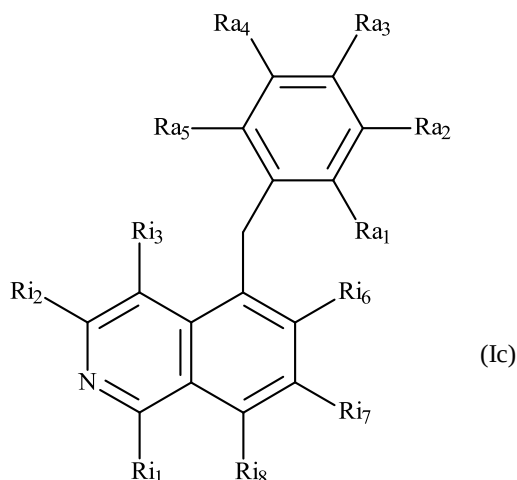


- 11.** Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (Ib), casos particulares de los compuestos de fórmula (I) para los que X representa un grupo -CH(OH)-:



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

- 12.** Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (Ic), casos particulares de los compuestos de fórmula (I) para los que X representa un grupo -CH<sub>2</sub>-



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

- 5      **13.** Composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.
- 10      **14.** Composición farmacéutica según la reivindicación 13, útil para el tratamiento o la prevención de las patologías que resultan de la activación de la vía RhoA/ROCK y de la fosforilación de la cadena ligera de la miosina.
- 15      **15.** Composición farmacéutica según la reivindicación 14, útil para el tratamiento o la prevención de la hipertensión arterial sistémica, de la hipertensión arterial pulmonar, de la angina, del infarto de miocardio, de la restenosis post-angioplastia, del aneurisma aórtico, de la oclusión de las arterias periféricas, de la aterosclerosis, de la fibrosis cardiaca y de la insuficiencia cardiaca.
- 16.** Composición farmacéutica según la reivindicación 15, útil para el tratamiento o la prevención de la hipertensión arterial sistémica.

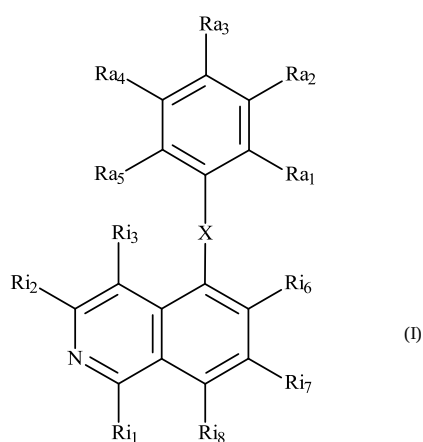
**17.** Composición farmacéutica según la reivindicación 14, útil para el tratamiento o la prevención del glaucoma y de las patologías de la córnea.

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

## **RESUMEN**

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

Compuesto de fórmula (I):



5

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

Medicamentos.