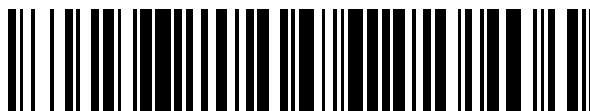


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 885**

51 Int. Cl.:

C07D 217/02 (2006.01)

C07D 217/24 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.02.2015 PCT/FR2015/050415**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2015 WO15124877**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2015 E 15709289 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 3107900**

54 Título: **Derivados de 5-bencilisoquinoleína para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares**

30 Prioridad:

21.02.2014 FR 1451389

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.03.2018

73 Titular/es:

LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)

35, rue de Verdun

92284 Suresnes Cedex, FR

72 Inventor/es:

**CHIMENTI, STEFANO;
COURCHAY, CHRISTINE;
DESSINGES, AIMÉE;
GELLIBERT, FRANÇOISE;
GOUMENT, BERTRAND;
KONNERT, MARC;
PEGLION, JEAN-LOUIS;
POITEVIN, CHRISTOPHE;
VILAINE, JEAN-PAUL y
VILLENEUVE, NICOLE**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 659 885 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 5-bencilisoquinoleína para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

La presente invención se refiere a nuevos derivados de isoquinoleína, 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 la membrana, que pertenece a las familias de las proteínas pequeñas ligadas al GTP, adquiere la configuración activa ligada al 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.

- 10 La Rho-quinasa es una serina/treonina-quinasa con una masa molecular de 160 kDalton y una de las numerosas dianas de la proteína RhoA. Se han identificado dos isoformas de Rho-quinasa, Rho-quinasa β /ROCK β /p160ROCK o ROCK1 y Rho-quinasa α /ROCK α o ROCK2, codificadas por dos genes diferentes. Las dos isoformas son expresadas de forma ubicua, ROCK2 en particular en las células musculares lisas vasculares, el corazón y el cerebro. ROCK1 es expresada preferentemente sobre los tejidos no nerviosos, tales como el pulmón, el hígado, el
- 15 bazo, el riñón y los testículos. Estas dos isoformas comparten un 92% de homología en su dominio quinásico. La activación de ROCK por RhoA-GTP conduce a la fosforilación y la inhibición de una subunidad reguladora de la miosina fosfatasa, permitiendo mantener la cadena ligera de la miosina en un estado fosforilado independientemente de la concentración de Ca^{2+} intracelular (proceso denominado proceso de sensibilización al Ca^{2+}). La fosforilación de la cadena ligera de la miosina es responsable del aumento de la contractilidad del citoesqueleto de actina, que
- 20 resulta de un deslizamiento entre los filamentos de actina y miosina.

La activación de la vía RhoA/ROCK interviene en las siguientes disfunciones y patologías asociadas a las mismas:

- vasoconstricción por aumento del tono miogénico (Rattan et al, *Pharmacological Sciences*, 880: 1-10, 2011),
- formación de las fibras de tensión y contracción celular (Kaibuchi et al, *Sciences*, 275: 1308, 1997),
- 25 – 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 fibrosis pulmonar asociada (Duong-Quy et al, *J. Fran. Viet. Pneu.*, 03(08): 1-74, 2012),
- 30 – aumento de la presión intraocular, retinopatía y glaucoma resultantes (Acott et al, *Curr Opin Ophthalmol*, 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. Ophthalmol*, 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 Ophthalmologica*, 91: s252, 2013), distrofia de la córnea debido a una proliferación de células endoteliales (Kinoshita et al, *Cornea*, 32(8): 1167- 1170, 2013),
- 35 – vasoespasmo coronario, 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 regulación negativa de la producción de NO y aterosclerosis (Shimokawa et al, *Cardiovasc. Res.* 51: 169-177, 2001),
- aneurisma aórtico, oclusión de arterias periféricas (Shimokawa et al, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 301: H287-H296, 2011),
- 40 – disfunción eréctil (Chitaley et al, *Int J Impot Res*, 24(2): 49-60, 2012),
- proliferación, movilidad de células endoteliales y angiogénesis (Imamura et al, *Biochem, Biophys Res*, 269(2): 633-640, 2000),
- viscosidad de la sangre y alta tasa de fibrógeno (Zhang et al, *Central South Pharmacy*, 3,035, 2008),
- 45 – diferenciación de fibroblastos cardíacos y 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),
- remodelación ventricular y fibrosis cardíaca 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 cardíaca (Kishi et al, *Circulation*, 111: 2741-2747, 2005),
- 50 – proliferación de células musculares lisas y restenosis (Shimokawa et al, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 301: H287-H296, 2011),
- diabetes, hiperglucemia, insulinoresistencia, nefropatías diabéticas (Kikuchi et al, *J. Endocrinol.*, 192: 595-603, 2007; Kolavennu et al, *Diabetes*, 57: 714-723, 2008) e insuficiencia renal, fibrosis renal, nefrosclerosis (Matsuoka et al, *J Hypertens*, 26(9): 1837-48, 2008),
- 55 – activación de astrocitos del hígado y enfermedades hepáticas como cirrosis, hepatitis y cáncer (WO2000064478A1, 2000),

- diferenciación de fibroblastos de la dermis humana en la esclerosis cutánea sistémica (Distler et al, *Arthritis and Rheumatism*, 58(8): 2553-2564, 2008),
- fibrosis intestinal postradioterapia por diferenciación de células musculares lisas (Vozenin-Brotons et al, *Gut*, 54(3): 336-343, 2005),
- 5 – adherencia, migración, fagocitosis de macrófagos y enfermedades inflamatorias (Schwartz et al, *the EMBO Journal*, 26: 505-515, 2007; Doe et al, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 320: 89-98, 2007),
- vasoespasmo cerebral e isquemia resultante con disfunción neurológica (Shibuya et al, *J. Neurol. Science*, 238: 31-39, 2005),
- 10 – degeneración neuronal como enfermedad de Alzheimer (Zhou et al, *Science*, 302: 1215-1217, 2003; Song et al, *CNS Neurosci. Ther.* 19, 603-610, 2013),
- dolores neuropáticos (Xiao et al, *Brain, Behaviour and Immunity*, 23(8): 1083- 88, 2009),
- recuperación neurológica después de daño de la médula espinal (Hara et al, *J. Neurosurg.* 93 (suppl. 1): 94-101, 2000; Dergham et al, *J. Neurosci.* 22, 6570- 6577, 2002; Yamashita et al, *Ther. Clin. Risk Manag.*, 4(3): 605-615, 2008),
- 15 – 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, pulmón, colon, cerebro, 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),
- 20 – activación de osteoclastos (migración) y de la reabsorción ósea (Hruska et al, *J Biol chem*, 278(31): 29086-97, 2003),
- contracción de células musculares lisas bronquiales, enfermedades broncopulmonares 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),
- 25 – aumento de la vía de señalización de SREBP (*Sterol Response Binding Element*) bajo el efecto de la tensión de cizalladura y activación del gen codificador para el receptor de LDL (Lin et al, *Cir. Res.*, 92(12): 1296-1304, 2003).

30 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 enfermedades cardiovasculares o no cardiovasculares tales como hipertensión arterial sistémica, hipertensión arterial pulmonar, glaucoma, retinopatías, degeneraciones del nervio óptico, patologías corneales, enfermedades coronarias como angina de pecho, infarto de miocardio, restenosis postangioplastia, aneurisma aórtico, oclusión de arterias periféricas, aterosclerosis, fibrosis cardíaca e insuficiencia cardíaca, disfunción eréctil, enfermedades pulmonares broncoobstructivas como asma o el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, fibrosis intestinal postradiación, esclerosis sistémica cutánea, fibrosis pulmonar asociada a hipertensión arterial pulmonar, prevención o tratamiento de enfermedades hepáticas, fibrosis y glomeruloesclerosis renal, nefropatías diabéticas inducidas o no por hipertensión, enfermedades trombóticas, vasoespasmo cerebral y la isquemia cerebral resultante, dolores neuropáticos, enfermedades neuronales degenerativas como la enfermedad de Alzheimer, enfermedades inflamatorias, desarrollo del cáncer y su progresión por metástasis, osteoporosis, metabolismo lipídico.

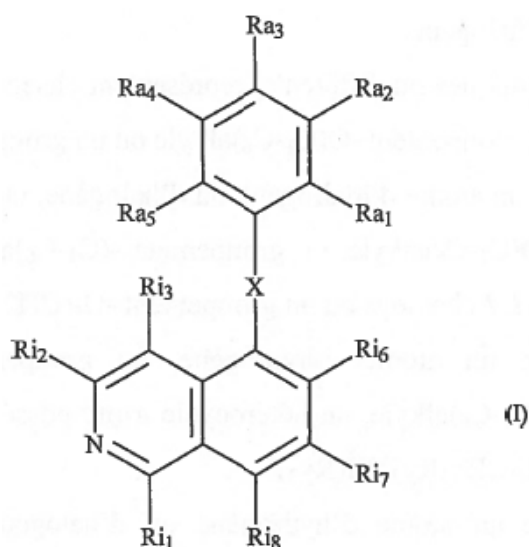
40 En diversas solicitudes de patente se describen inhibidores de la Rho-quinasa que tienen un esqueleto isoquinoleína.

Por ejemplo, se puede mencionar la solicitud WO2005/035503, que describe inhibidores de la Rho-quinasa para el tratamiento del glaucoma.

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

También se pueden mencionar las solicitudes de patente WO2007/000240, WO2007/012421, WO2007/012422, WO2008/077550, WO2008/077552, WO2008/077553, WO2008/077554, WO2008/077555, WO2008/077556, WO2009/156092, WO2009/156099 y WO2009/156100, que describen inhibidores de la Rho-quinasa útiles en el tratamiento de la hipertensión y el glaucoma.

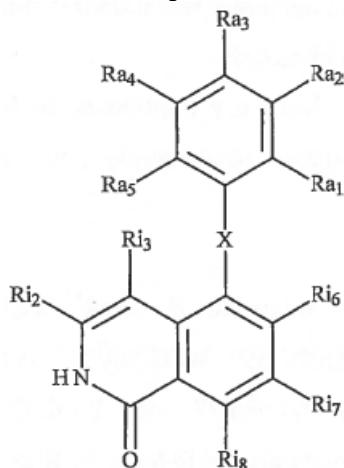
50 La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I)



donde:

- X representa un grupo -C(=O), -CH(OH)- o -CH₂-,
- Ri₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, entendiéndose que los compuestos de fórmula (I) donde Ri₁ representa un grupo hidroxilo pueden tener la siguiente forma tautomérica:

5



- Ri₂ y Ri₃, idénticos o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) o un átomo de halógeno,
- Ri₆, Ri₇ y Ri₈, idénticos o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o de halógeno,
- 10 - Ra₁ y Ra₅, idénticos o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo -O-alquilo(C₁-C₆) o un grupo alquilo(C₁-C₆),
- Ra₂ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo -O-alquilo(C₁-C₆), un grupo alquilo(C₁-C₆), un heterociclo nitrogenado de 3 a 7 eslabones o un grupo -O-(CH₂)_m-NR'R",
- 15 - Ra₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo -O-alquilo(C₁-C₆), un grupo alquilo(C₁-C₆), un heterociclo nitrogenado de 3 a 7 eslabones o un grupo -CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3}),
- Ra₄ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo -O-alquilo(C₁-C₆), un grupo alquilo(C₁-C₆) o un grupo -CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3}),

entendiéndose que:

- Ra₁, Ra₂, Ra₃, Ra₄ y Ra₅ no pueden representar simultáneamente un átomo de hidrógeno,
- 20 • Ra₃ y Ra₄ no pueden representar simultáneamente un grupo -CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3}),
- Ra₁ y Ra₂ pueden formar, junto con los átomos de carbono que los portan, un heterociclo de 4 a 7 eslabones seleccionado entre tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, tetrahidropirano, tetrahydro-2H-piran-4-amina o 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanoamina, y

- Ra_2 y Ra_3 pueden formar, junto con los átomos de carbono que los portan, un hidrocarburo cíclico de 4 a 7 miembros de cadena seleccionado entre ciclopentano, ciclopentanoamina, *N*-ciclopentilglisinamida o 1-metilciclopentanoamina,
- m es un número entero cuyo valor está fijado en 1, 2 o 3,
- 5 – R' y R'' , idénticos o diferentes, representan en cada caso grupos alquilo(C_1-C_6), o forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un heterociclo de 3 a 7 eslabones,
- Ry_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6), un grupo $-CH_2$ -ciclohexilo o un grupo 3-metoxifenilo,
- Ry_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6),
- 10 – Ry_3 representa:
 - un átomo de hidrógeno,
 - un grupo $-C(=O)-CHRy_4-NHRy_5$, representando Ry_4 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) y representando Ry_5 un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o
 - un grupo alquilo(C_1-C_6) que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo $-O$ -alquilo(C_1-C_3), un
- 15 grupo ciclohexilo o un grupo metilsulfonilo,
- o Ry_1 y Ry_2 forman, junto con el átomo de carbono que los porta, un grupo ciclopropano, ciclobutano o tetrahidropirano,
- o Ry_2 y Ry_3 forman, junto con los átomos de carbono y de nitrógeno que los portan, respectivamente un grupo pirrolidina o piperidina,

- 20 sus isómeros ópticos, si existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden mencionar, de forma no limitativa, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, *para*-toluensulfónico, bencenosulfónico, canfórico, pamoico, 1,5-naftalenodisulfónico.

25

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

Los hidrocarburos cíclicos 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 más de los siguientes grupos: $-NH_2$, hidroxilo, $-alquilo(C_1-C_6)$, $-O-alquilo(C_1-C_6)$, $-NH-alquilo(C_1-C_6)$, $-alquilo(C_1-C_6)-NH_2$, $-NH-C(=O)-alquilo(C_1-C_6)-NH_2$.

- 30 Cuando R' y R'' , junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo, sustituido o no, de 3 a 7 eslabones, este heterociclo se selecciona preferentemente entre morfolina, pirrolidina, piperidina o *N*-metilpiperidina.

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

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

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

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

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

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

- 50 Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) donde Ri_2 , Ri_6 , Ri_7 y Ri_8 representan en cada caso un átomo de hidrógeno, sus isómeros ópticos, si existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) donde Ra₁ y/o Ra₅ representan un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, más particularmente un átomo de cloro o de flúor, sus isómeros ópticos, si existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

- 5 Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) donde Ra₁ y Ra₅ representan en cada caso un átomo de flúor, sus isómeros ópticos, si existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) donde Ra₂ representa un átomo de hidrógeno, sus isómeros ópticos, si existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

- 10 Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) donde Ra₃ y Ra₄ representan un átomo de hidrógeno o un grupo -CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3}), entendiéndose que Ra₃ y Ra₄ no pueden representar simultáneamente un grupo -CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3}), sus isómeros ópticos, si existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

- 15 Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) donde Ra₃ o Ra₄ representa un grupo -CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3}), sus isómeros ópticos, si existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) donde Ra₃ o Ra₄ representa un grupo -CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3}) y:

- 20
- Ry₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C₁-C₆),
 - Ry₂ representa un grupo -alquilo(C₁-C₆),
 - Ry₃ representa un átomo de hidrógeno,

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

- 25 Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) donde Ra₃ representa un grupo -CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3}) y Ra₁ y Ra₂, junto con los átomos de carbono que los portan, forman un heterociclo de 4 a 7 eslabones, sus isómeros ópticos, si existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

Preferentemente, dicho heterociclo se selecciona entre tetrahidrofurano, 1,4- dioxano o tetrahidropirano.

- 30 Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) donde Ra₃ representa un átomo de hidrógeno y Ra₁ y Ra₂, junto con los átomos de carbono que los portan, forman un heterociclo de 4 a 7 eslabones, sus isómeros ópticos, si existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

Preferentemente, dicho heterociclo se selecciona entre tetrahydro-2H-piran-4-amina o 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanoamina.

- 35 Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) donde Ra₂ y Ra₃, junto con los átomos de carbono que los portan, forman un hidrocarburo cíclico de 4 a 7 eslabones, sus isómeros ópticos, si existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

Preferentemente, dicho hidrocarburo cíclico se selecciona entre ciclopentano y sus derivados, más particularmente ciclopentanoamina, N-ciclopentilglisinamida o 1-metilciclopentanoamina.

- 40 Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) donde:

- X representa un grupo -C(=O)-,
- Ri₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,
- Ri₂, Ri₆, Ri₇ y Ri₈ representan en cada caso un átomo de hidrógeno y Ri₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆),

- 45
- Ra₁ y Ra₅, idénticos o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o de flúor, o un grupo alquilo(C₁-C₆),

- Ra₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C₁-C₆),

- Ra₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo piperidina o un grupo -CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3}),

- 50
- Ra₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3}), entendiéndose que Ra₃ y Ra₄ no pueden representar simultáneamente un grupo CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3}), y que:

- cuando Ra_3 representa 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 que los portan, un grupo tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o tetrahidropirano, o
 - cuando Ra_3 representa un átomo de hidrógeno, Ra_1 y Ra_2 pueden formar, junto con los átomos de carbono que los portan, un grupo tetrahydro-2*H*-piran-4-amina o 1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metanoamina, o
 - Ra_2 y Ra_3 pueden formar, junto con los átomos de carbono que los portan, un grupo ciclopentanoamina o 1-metilciclopentanoamina,
- 5
- 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),
- 10
- R_{y_3} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo,

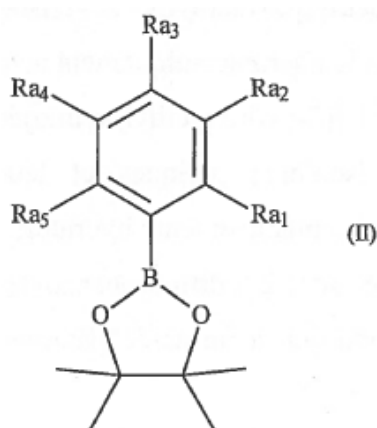
sus isómeros ópticos, si existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

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

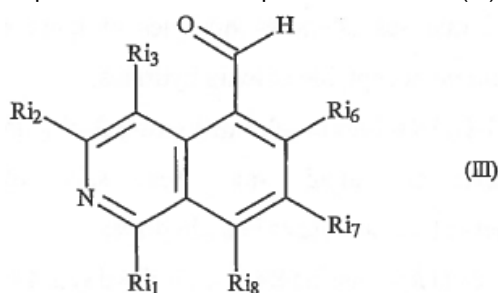
- 15
- [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona, así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
 - [4-((1*R*)-1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 20
- [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](1-hidroxiisoquinolein-5-il)metanona, así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
 - 1-[3,5-difluor-4-(isoquinolein-5-ilmetil)fenil]etanoamina, así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición de 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 de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 25
- [4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona, así como sus sales de adición de 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 de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
 - 5-[4-(1-aminoetil)-2-fluor-3-metoxibenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona, así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 30
- 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 de 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 de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 35
- 5-(2,6-difluor-4-{1-[(2-hidroxi)etil]amino}etil)benzoil)isoquinolein-1(2*H*)-ona, así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición de 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 de 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 de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 40
- 5-[(1-amino-4,6-difluor-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)carbonil]isoquinolein-1(2*H*)-ona, así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
 - 5-[[3(*R*)-3-amino-4,6-difluor-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]carbonil]isoquinolein-1(2*H*)-ona, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 45
- 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 de un ácido farmacéuticamente aceptable,
 - 5-[2,6-difluor-4-(piperidin-2-il)benzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona, así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición de 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 de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 50
- 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 de 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 los compuestos de fórmula (I) donde X representa un grupo $-C(=O)$, a partir del compuesto de fórmula (II):

55

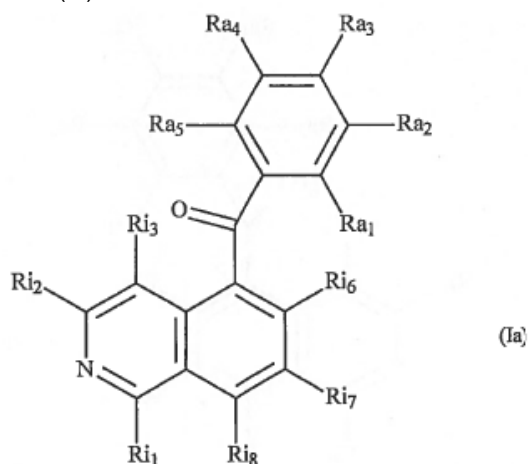


que se somete a una reacción de acoplamiento con el compuesto de fórmula (III):



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

5 para obtener el compuesto de fórmula (Ia):



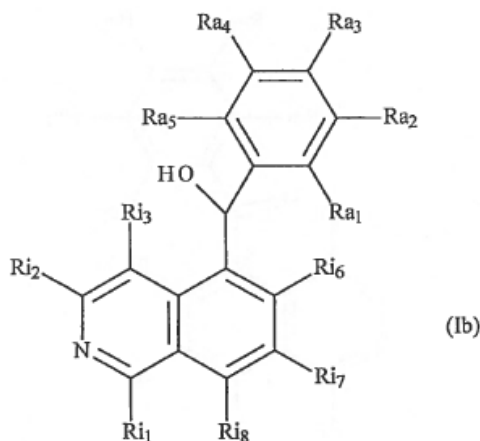
10 Entre los catalizadores de rodio y de paladio que pueden emplearse para llevar a cabo la reacción de acoplamiento entre el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) se pueden mencionar, de forma no limitativa, los siguientes catalizadores: $[\text{Rh}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{Cl}]_2$, $\text{Rh}(\text{acac})(\text{coe})_2$ (coe = cicloocteno) y el complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio/cloroformo ($\text{Pd}_2\text{dba}_3\text{-CHCl}_3$).

Entre las fosfinas que pueden emplearse para la reacción de acoplamiento entre el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) se pueden mencionar, de forma no limitativa, tri-butilfosfina, 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf).

15 Entre las bases que pueden emplearse para la reacción de acoplamiento entre el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) se pueden mencionar, de forma no limitativa, carbonato de potasio y bicarbonato de potasio.

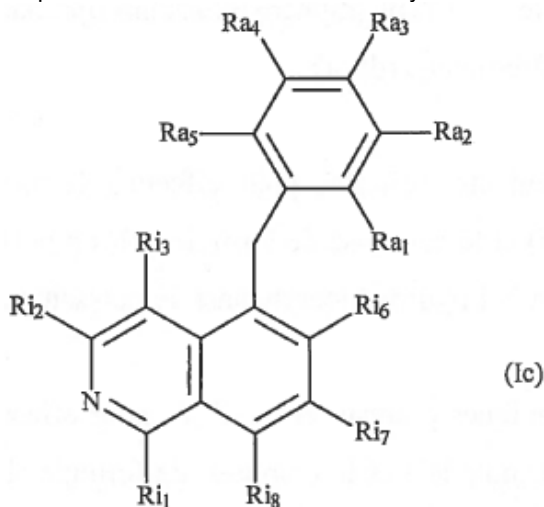
Entre los disolventes orgánicos que pueden emplearse para la reacción de acoplamiento entre el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) se pueden mencionar, de forma no limitativa, 1,4-dioxano, dimetoxietano y tolueno.

- 5 Los compuestos de fórmula (Ia) así obtenidos se pueden transformar a continuación en los compuestos de fórmula (Ib), casos particulares de los compuestos de fórmula (I) donde X representa $-\text{CH}(\text{OH})-$, mediante una reacción de reducción:



Esta reacción de reducción se puede llevar a cabo en presencia de donadores de hidruro, tales como tetraborohidruro de sodio (NaBH_4).

- 10 Los compuestos de fórmula (Ib) así obtenidos se pueden transformar después en los compuestos de fórmula (Ic), casos particulares de los compuestos de fórmula (I) donde X representa $-\text{CH}_2-$, mediante una nueva reacción de reducción, que puede realizarse en presencia de ácido trifluoroacético y trietilsilano:



- 15 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 mediante desdoblamiento de las formas racémicas de los compuestos de fórmula (I), de acuerdo con métodos conocidos en la literatura.

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

- 20 Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se mencionarán más particularmente aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), percutánea o transcutánea, nasal, rectal, perlingual, ocular o respiratoria, y en concreto comprimidos simples o en grageas, 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 de acuerdo con la invención contienen uno o más excipientes o vehículos, tales como diluyentes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes, absorbentes, colorantes, edulcorantes.

Como ejemplos de excipientes o vehículos se pueden mencionar:

- 5
- *como diluyentes*: lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerina;
 - *como lubricantes*: sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y calcio, polietilenglicol;
 - *como aglutinantes*: silicato de aluminio y de magnesio, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona;
 - *como disgregantes*: agar, ácido algínico y su sal de sodio, mezclas efervescentes.
- 10 El porcentaje de principio activo de fórmula (I) en la composición farmacéutica está comprendido preferentemente entre el 5% y el 50% en peso.

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

- 15 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Lista de las abreviaturas utilizadas

	AcOEt:	acetato de etilo
	Boc ₂ O:	dicarbonato de di-terc-butilo
	DMF:	dimetilformamida
20	DMSO:	dimetilsulfóxido
	DTT:	ditiotreitól
	EDTA:	ácido etilendiamintetraacético
	EGTA:	ácido etilen-bis(oxietilennitrilo)tetraacético
	ESI:	<i>electrospray ionization</i> (ionización por electroespray)
25	eq.:	equivalente(s)
	GC:	<i>gas chromatography</i> (cromatografía en fase gaseosa)
	Hepes:	ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazin-etanosulfónico
	HRMS:	<i>high resolution mass spectrometry</i> (espectrometría de masas de alta resolución)
	IR:	infrarrojo
30	i.v.:	intravenoso
	KHMDS:	hexametil-disilazano de potasio
	LCMS:	<i>liquid chromatography-mass spectrometry</i> (cromatografía en fase líquida-espectrometría de masas)
	LDA:	diisopropilamiduro de litio
35	<i>m</i> -CPBA:	ácido meta-cloroperbenzoico
	MS:	<i>mass spectrometry</i> (espectrometría de masas)
	NEt ₃ :	trietilamina
	TMSCN:	cianuro de trimetilsililo
	SFC:	cromatografía en fase supercrítica
40	RMN:	resonancia magnética nuclear
	<i>t</i> BuOK:	terc-butanoato de potasio
	THF:	tetrahidrofurano
	TMS:	tetrametilsilano
	TMSCN:	trimetilsilanocarbonitrilo
45	Tris:	trishidroximetilaminometano o 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol

La presencia del signo «*» cerca de un átomo de carbono en las fórmulas químicas señala que este carbono tiene una configuración absoluta fija, sin que la naturaleza de esta configuración haya sido identificada.

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

- 50 Los espectros RMN-H se han registrado en espectrómetros Bruker DPX 400-B. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm y se determinan con respecto al TMS utilizado como referencia. Las abreviaturas utilizadas son:
- s: singlete
 - d: doblete
 - dd: doblete de dobletes
- 55
- dt: triplete de dobletes

- t: triplete
- td: doblete de tripletes
- quad: cuadruplete
- quint: quintuplete
- m: multiplete

5

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

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

10 Los controles por HPLC se realizan en columnas Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm 2,1 x 30 mm en HPLC 1200 Agilent con detector de red de diodos (DAD).

SFC: Los análisis de pureza enantiomérica se realizan en un UPC2 (Waters).

Las cromatografías sobre capa delgada (CCM) se realizan sobre placas de sílice MERCK 60F-254.

Las cromatografías se realizan con un gel de sílice MERCK 60 (0,040- 0,063 mm) o con columnas de sílice previamente empaquetadas Interchim o Grâce.

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

Las filtraciones se realizan con filtros de tipo GVHP (0,22 μm) Millipore para las fases orgánicas y filtros de la marca Whatman GF/A cat. n° 1820-070 para las fases acuosas.

Preparación de los compuestos de la invención

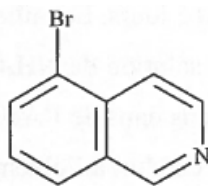
20 *Preparación de precursores de isoquinoleína*

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

Los siguientes productos intermedios se preparan por bromación de las isoquinoleínas comerciales de acuerdo con el protocolo descrito por Brown, W. D.; Gouliarov, A. H., *Synthesis*, **2002**, *1*, 83-86 y *Organic Syntheses*, **2004**, *81*, 98-104.

25 *Producto intermedio 2:*

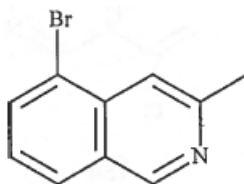
RMN ^1H (300 MHz-DMSO- d_6): δ 9,40 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,65 (t, 1H)
IR (cm^{-1}): 1621-1579, 819-629;



2

Producto intermedio 290:

30 **RMN ^1H** (400 MHz- CDCl_3): δ 9,15 (s, 1H), 7,90 (2d, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 2,75 (s, 3H)
IR (cm^{-1}): 1621-1584, 666
GC-EI (70 eV): M^+ = 221.

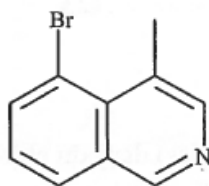


290

Producto intermedio 299:

RMN ¹H (400 MHz-DMSO-d₆): δ 9,30 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 2,95 (s, 3H)

IR (cm⁻¹): 1609-1579



299

5

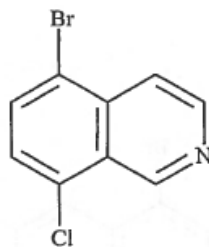
El producto intermedio **754** se prepara a partir del producto intermedio **2** de acuerdo con el siguiente protocolo:

A una solución de H₂SO₄ concentrado (48 ml) a temperatura ambiente se añade el producto intermedio **2** (10 g, 48 mmol), después *N*-clorosuccinimida (25 g, 187 mmol). 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 después se añade una disolución de NH₄OH al 28% hasta pH 8. El precipitado formado se filtra y después se disuelve en AcOEt, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y la concentración bajo vacío conduce a la obtención del producto intermedio **754** en forma de un sólido beige (11 g), que puede ser utilizado en la siguiente etapa sin tratamiento adicional.

10

RMN ¹H (300 MHz-DMSO-d₆): δ 9,60 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (d, 1H);

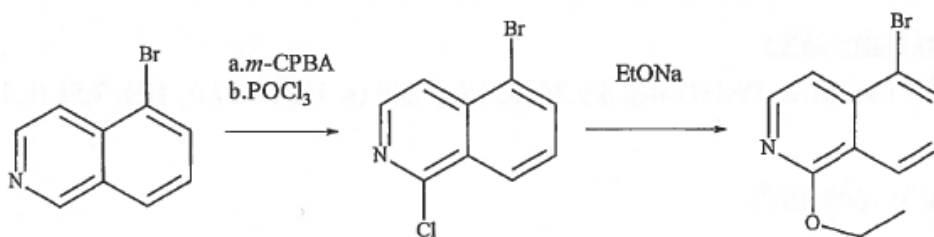
IR (cm⁻¹): 1607, 1568, 830, 631.



754

15

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



2

123

124

Producto intermedio 123:

A una solución de **2** (60 g, 288 mmol) en cloruro de metileno (1,5 l) se añaden (75 g, 436 mmol) de *m*-CPBA al 75 %. La mezcla se calienta a 40°C durante 20 horas. Después de un control por HPLC y retorno 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 1 N, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄. La evaporación bajo presión reducida conduce a la obtención de un sólido blanco (42 g), que se utiliza sin tratamiento adicional en la siguiente etapa. Una solución del producto intermedio formado (37 g, 165 mmol) en cloruro de metileno (900 ml) y POCl₃ (37 ml) se agita 18 horas a 45°C. Después de control por HPLC y/o GC, la mezcla de reacción se concentra bajo vacío. El residuo se trata con precaución con agua, la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con precaución con una disolución saturada de NaHCO₃, después con una disolución acuosa saturada de NaCl. La evaporación bajo presión reducida conduce a la obtención del producto intermedio **123** (33 g) en forma de un sólido beige que puede ser utilizado en la siguiente etapa sin tratamiento adicional.

20

25

30

RMN ¹H (400 MHz-CDCl₃): δ 8,35 (2d, 2H), 8,00 (2d, 2H), 7,55 (t, 1H)

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

Producto intermedio 124:

A una solución de etilato de sodio, preparada por adición de sodio (10,3 g) en etanol (323 ml), se le añade el producto intermedio **123** en porciones (15 g, 62 mmol). La mezcla se calienta durante 2 horas. Después de un control por HPLC y retorno a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte sobre una mezcla agua y hielo (3 kg): el

5 producto precipita. La filtración del sólido conduce a la obtención de un sólido que, mediante recristalización en acetonitrilo, conduce a la obtención del producto intermedio **124** (8,06 g).

RMN ¹H (400 MHz-DMSO-d₆): δ 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,55 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H)

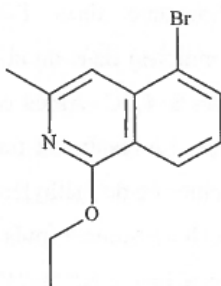
GC-EI (70 eV): M⁺ = 251

10 Este producto se utiliza para preparar los productos intermedios **293** y **302**.

Producto intermedio 293:

Obtenido a partir del producto intermedio **290** de acuerdo con el **protocolo II**

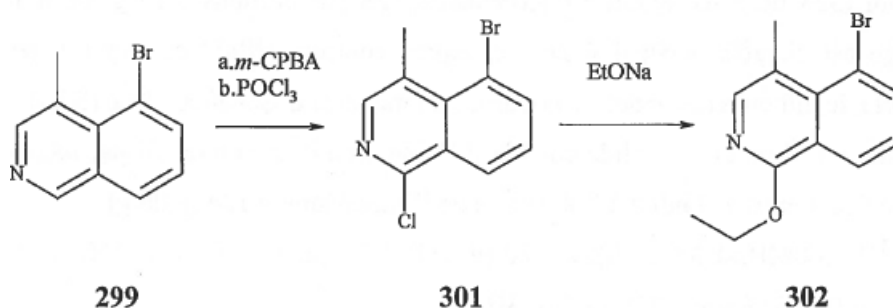
RMN ¹H (400 MHz-DMSO-d₆): δ 8,20 (td, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 4,55 (quad, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,50 (t, 3H)

**293**

15

Producto intermedio 302:

Obtenido a partir de **299** de acuerdo con el **protocolo II**

**299****301****302**20 *Producto intermedio 301:*

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

IR (cm⁻¹): 1603.

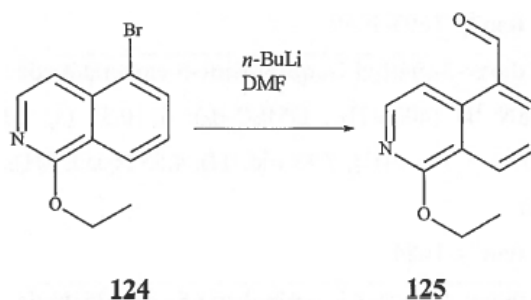
GC-EI (70 eV): M⁺ = 254,9

Producto intermedio 302:

25 **RMN ¹H** (400 MHz-DMSO-d₆): δ 8,30 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,90 (s amplio, 1H), 7,50 (t, 1H), 4,50 (quad, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,40 (t, 3H)

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

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



Producto intermedio 125:

Una solución del producto intermedio **124** (21 g, 84 mmol) en THF (106 ml) se añade en 35 minutos a una solución de *n*-BuLi 2,5 N en hexano (67 ml, 168 mmol) previamente introducida en una mezcla de THF/éter etílico (270 ml/270 ml) a -78°C . La mezcla de reacción se agita 1 hora a -78°C . Después, una solución de DMF (10 ml) en THF (30 ml) previamente enfriada a -70°C se vierte por cánula sobre el medio en 5 minutos. La mezcla de reacción se agita durante 35 minutos. Adición de 73 ml de etanol y después 73 ml de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl . Retorno a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrae con éter etílico y se seca sobre MgSO_4 , y la evaporación bajo presión reducida conduce a la obtención de un sólido amarillo, que se purifica sobre gel de sílice (eluyente AcOEt/cloruro de metileno 10/90). Se obtiene el producto intermedio **125** (9 g) en forma de un sólido amarillo.

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

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

Este protocolo se utiliza para preparar los productos intermedios de la siguiente tabla:

Prod. int.	Procedente de	Nomenclatura Descripción analítica
3	2	isoquinoleína-5-carbaldehído RMN ^1H (300 MHz; DMSO-d_6): δ 10,50 (s, 1H), 9,50 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,50 (t y d, 1H), 7,95 (dd, 1H) IR (cm^{-1}): 1693-1679
294	293	1-etoxi-3-metilisoquinoleína-5-carbaldehído RMN ^1H (400 MHz; DMSO-d_6): δ 10,37 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H), 4,53 (quad, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,45 (t, 3H) IR (cm^{-1}): 1684
303	302	etoxi-4-metilisoquinoleína-5-carbaldehído RMN ^1H (400 MHz; DMSO-d_6): δ 10,90 (s, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (t, 1H), 4,50 (quad, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,45 (t, 3H) IR (cm^{-1}): 1677
321	299	4-metilisoquinoleína-5-carbaldehído RMN ^1H (400 MHz; DMSO-d_6): δ 10,90 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,25-8,20 (2d, 2H), 7,70 (t, 1H), 2,80 (s, 3H)
755	754	8-cloroisoquinoleína-5-carbaldehído RMN ^1H (400 MHz; DMSO-d_6): δ 10,50 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,10 (d, 1H) IR (cm^{-1}): 1679

15

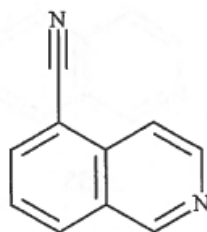
Protocolo IV: Preparación del producto intermedio 655

Producto intermedio 653:

A una solución (desgasificada con nitrógeno) del producto intermedio **2** (45 g, 216 mmol) en DMF (450 ml) se añade $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (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 en AcOEt (200 ml) y agua (2 l), y la mezcla se lleva a $\text{pH} > 8$ mediante adición de una disolución acuosa de NaOH al 20%. Después de añadir AcOEt (200 ml), la fase orgánica se recupera por decantación, se filtra mediante Celite®, se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl y después se seca sobre MgSO_4 antes de concentrarla bajo vacío. El sólido se muele y se seca bajo vacío, se recoge en una disolución acuosa de HCl 1 N (1 l) y la fase acuosa ácida se lava con AcOEt, después se trata con una disolución acuosa de NaOH al 20%, y el precipitado formado se recoge y se disuelve en cloruro de metileno. La solución se seca sobre MgSO_4 , y la evaporación bajo vacío conduce al producto intermedio **653** en forma de un sólido beige (24 g).

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

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

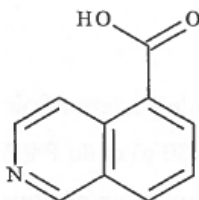
**653**

Producto intermedio 654:

5 A una solución de HCl al 37% (137 ml) se le añade el producto intermedio 653 y la mezcla se calienta a reflujo durante 20 h. Después de volver a temperatura ambiente, el precipitado se recoge sobre frita, se lava con acetona y se seca con estufa a 50°C bajo vacío (10^{-2} mbar). Se obtiene el clorhidrato del producto intermedio **654** en forma de un sólido blanco (33 g), que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

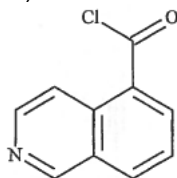
IR (cm^{-1}): 1695, 1214

**654**

10 Producto intermedio 655:

El producto intermedio **654** (20 g, 95 mmol) 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 bajo vacío (con precaución) del filtrado conduce al clorhidrato de **655** en forma de un sólido marrón, que se utiliza rápidamente en la etapa de sustitución electrófila aromática (**Protocolo XXIII**). El producto puede ser analizado en su forma de metil éster (por derivación con metanol).

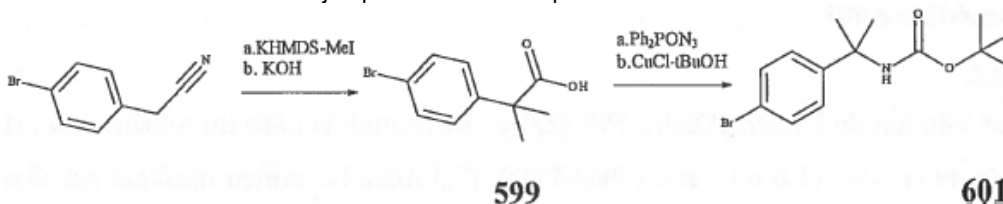
15

**655**

Preparación de precursores de fenilo - protocolos generales

Protocolo V: Preparación de productos intermedios aminados a partir de productos intermedios de fenilacetronitrilo

A continuación se describe a modo de ejemplo la síntesis del producto intermedio **601**:



20

Producto intermedio 599:

Etapa 1

25 A una solución de KHMDS (50 g) en THF (300 ml) enfriada a 0°C se le añade lentamente una solución de (4-bromofenil)acetronitrilo comercial (16 g, 81 mmol) en THF (90 ml), manteniendo una temperatura inferior a 3°C. La mezcla se agita 40 minutos a 0°C y después se añade yoduro de metilo (11,7 ml) en 50 minutos a una temperatura

inferior a 8°C. El medio se agita a temperatura ambiente durante 20 horas y después se vierte con precaución sobre agua helada (1,5 l). La fase acuosa se extrae con Et₂O y la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca y se concentra bajo vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente CH₂Cl₂/ciclohexano (60/40)). Se obtiene el producto intermedio previsto (13 g) en forma de un sólido blanco.

- 5 **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 7,52 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 1,75 (s, 6H)
IR (cm⁻¹): 2237

Etapa 2

- 10 Una solución del producto intermedio arriba obtenido (5 g, 22 mmol) y KOH (2,4 g) en una mezcla de etanol (25 ml) y agua (7,5 ml) se calienta a reflujo durante 20 horas. El medio de reacción se concentra bajo vacío y el residuo se recoge mediante éter etílico (100 ml) y agua (60 ml). La fase acuosa (libre de disolvente orgánico) se enfría a 10°C y después se acidifica con una disolución de HCl al 37%. El precipitado formado se recoge sobre fritas y se seca bajo vacío. Se obtiene el producto intermedio **599** (5,3 g) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,00-8,00 (1H), 7,75 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 1,60 (s, 6H)
IR (cm⁻¹): 3347-2235, 1697

- 15 *Producto intermedio 601:*

Etapa 1

- 20 A una solución del producto intermedio **599** (2,6 g, 10,7 mmol) en tolueno (60 ml) se le añaden NEt₃ (1,6 ml) y PhO₂PON₃ (2,3 ml). El medio resultante se calienta a reflujo 20 horas. Después de volver a temperatura ambiente, se añade una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se extrae con Et₂O, se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca y se concentra bajo vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente CH₂Cl₂/ciclohexano (50/50)). Se obtiene el producto intermedio previsto (1,8 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,50 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 1,70 (s, 6H)
IR (cm⁻¹): 2248

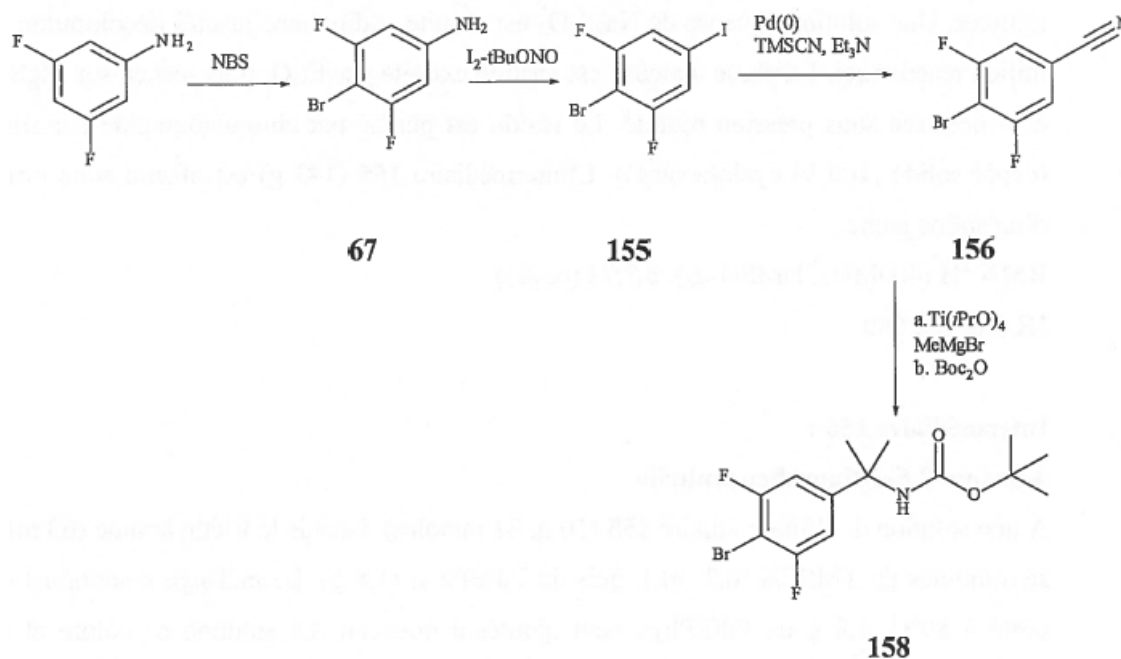
- 25 Etapa 2

- 30 A una mezcla de terc-butanol (3,5 ml) y CuCl (0,74 g) en DMF (30 ml) se añade una solución del producto intermedio arriba obtenido (1,8 g, 7,5 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. El medio de reacción se extrae con Et₂O. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca y se concentra bajo vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente CH₂Cl₂/AcOEt (100/0 a 95/5)). Se obtiene el producto intermedio **601** (1,2 g) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): δ 7,45 (d, 2H); 7,30 (d, 2H); 4,90 (m, 1H); 1,60 (s, 6H); 1,35 (s amplio, 9H)
IR (cm⁻¹): 3265; 1698

Protocolo VI: Preparación de productos intermedios aminados protegidos a partir de productos intermedios de benzonitrilo

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



Producto intermedio 67: 2-bromo-1,3-difluoro-5-anilina

A una solución de 3,5-difluoronilina comercial (100 g, 770 mmol) en DMF (310 ml) se le añade una solución de *N*-bromosuccinimida (140 g, 786 mmol) en DMF (310 ml) en 40 minutos. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora 30. El conjunto se transfiere a 8 l de agua, lo que provoca la precipitación del producto intermedio deseado. El sólido se filtra sobre fritas y después se enjuaga abundantemente con agua. El sólido obtenido se seca al aire 48 horas: se obtienen 148 g del producto intermedio previsto en forma de un sólido blanco, que se utiliza en la siguiente etapa sin tratamiento adicional.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6,3 (2d, 2H), 3,90 (m, 2H)

IR (cm⁻¹): 3479-3392

Producto intermedio 155: 2-bromo-1,3-difluoro-5-yodobenceno

Se disuelven diyodo (365,48 g; 1,44 mol) y nitrito de *tert*-butilo (85 ml) en acetonitrilo (320 ml). Una solución del producto intermedio arriba obtenido (100 g; 0,48 mol) en acetonitrilo (210 ml) se añade lentamente al medio de reacción (T_{máx}: 35°C). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 50 minutos. A continuación se añade una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ hasta la decoloración del medio de reacción. Luego se extrae la fase acuosa con Et₂O, después se seca sobre MgSO₄ y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre sílice (depósito sólido (100% ciclohexano)). Se obtiene el producto intermedio **155** (143 g) en forma de un sólido amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,72 (d, 2H)

IR (cm⁻¹): 3080

Producto intermedio 156: 4-bromo-3,5-difluorobenzonitrilo

A una solución del producto intermedio **155** (10 g, 31 mmol) en trietilamina (63 ml), se le añaden TMSCN (6,2 ml) y después Pd(PPh₃)₄ (1,8 g). La mezcla de reacción se lleva a 80°C y de nuevo se añaden 1,8 g de Pd(PPh₃)₄. La solución se colorea y se forma un precipitado. Después de control por GC, el medio de reacción se lleva de vuelta a temperatura ambiente y después se añaden 50 ml de tolueno. La mezcla se filtra y el filtrado se enjuaga 2 veces con 50 ml de tolueno. El filtrado se trata con 300 ml de HCl 1N y después con una disolución acuosa saturada de NaCl. La evaporación bajo presión reducida conduce a la obtención de 19 g de un sólido. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre sílice (depósito sólido (100 % ciclohexano)). Se obtiene el producto intermedio **156** (5,6 g) en forma de un sólido amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,98 (m, 2H)

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

Producto intermedio 158:

Etapa 1

A una solución del producto intermedio 156 (13,6 g, 62 mmol) en éter etílico (330 ml) se le añade CH_3MgBr (3M en Et_2O) (65 ml, 195 mmol). La mezcla se agita 35 minutos a temperatura ambiente y después se añade $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (19 ml, 64 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se trata con precaución con una disolución acuosa de NaOH al 20% (50 ml). La mezcla se decanta en presencia de AcOEt y una disolución acuosa saturada de NaCl , la fase orgánica se seca MgSO_4 y después se concentra bajo vacío. El residuo se cromatografía sobre sílice (eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (100/0 a 95/05)). Se obtiene el producto intermedio **157** previsto (6,2 g) en forma de un aceite.

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

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

10 Etapa 2

A una solución del producto intermedio arriba obtenido (4,2 g, 16,8 mmol) en cloruro de metileno (80 ml) se le añade con precaución dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,56 g, 16,3 mmol). 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 después se concentra bajo vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla eluyente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ciclohexano}$ (50/50 a 100/0). Se obtiene el producto intermedio 158 (4,3 g) en forma de un sólido amorfo.

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

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

Protocolo VII: Preparación de cetonas mediante reacción de Sandmeyer

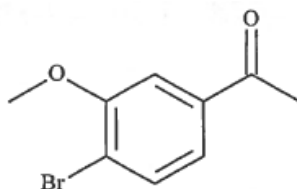
A continuación se describe a modo de ejemplo la síntesis del producto intermedio **681**:

20 *Producto intermedio 681:*

A una mezcla de 4-bromo-3-metoxianilina comercial (10,2 g, 50,6 mmol) en $\text{HCl}_{\text{cc}}/\text{H}_2\text{O}$ (11/25 ml) previamente enfriada a -5°C se le añade NaNO_2 (3,48 g) en porciones. El medio de reacción se agita 1 h a 0°C antes de transferirlo a una mezcla de acetaldoxima (6,02 g), CuSO_4 (2,52 g), $\text{AcONa}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (36,64 g) en agua (20,5 ml) a 0°C . La mezcla resultante se agita entre 0°C y 10°C durante 2 h y después se añade HCl al 37% (23 ml) y el medio se lleva a reflujo 2 horas. Después de volver a temperatura ambiente, la mezcla se extrae con heptano, la fase orgánica se seca sobre MgSO_4 . La evaporación de la fase orgánica bajo vacío conduce a la obtención de un residuo, que se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ciclohexano}$ (50/50 a 90/10)). Se obtiene el producto intermedio **681** (5,9 g) en forma de un sólido amorfo.

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

30 **IR (cm^{-1})**: 1681

**681**Protocolo VIII: Obtención de cetonas mediante reacción de un compuesto de magnesio en benzonitrilos

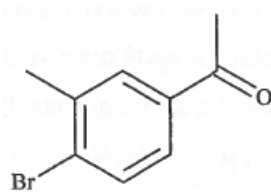
A continuación se describe a modo de ejemplo la síntesis del producto intermedio **9**:

Producto intermedio 9:

35 A una solución de 4-bromo-3-metilbenzonitrilo comercial (10 g, 51 mmol) en dietil éter (100 ml) se le añade gota a gota a temperatura ambiente yoduro de metil-magnesio (3M en dietil éter) (17 ml, 51 mmol). 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 y a continuación el medio se calienta a reflujo durante 6 horas. Después de enfriarlas, las fases acuosas y orgánicas se separan y la fase acuosa se extrae con 40 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 x 40 ml), se secan sobre MgSO_4 y después se concentran bajo presión reducida. Se obtienen 4,5 g del producto intermedio **9** en forma de un aceite marrón.

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

IR (cm^{-1}): 1681



9

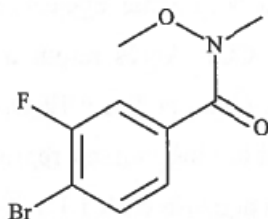
Protocolo IX: Obtención de las cetonas mediante reacción de Weinreb

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

Producto intermedio 36:

- 5 A una suspensión de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico comercial (5 g, 22,8 mmol) en cloruro de metileno (70 ml) se le añaden DMF (0,1 ml) y después cloruro de oxalilo (2,1 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentra bajo vacío. Al residuo recogido mediante cloruro de metileno (220 ml) se le añade clorhidrato de N-metil-metoxilamina, la mezcla se enfría a 5°C y se añade piridina (4 ml). El medio se agita 2 horas y después se lava con una disolución acuosa de HCl 2N, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y después se concentra bajo vacío. Se obtiene el producto intermedio **36** en forma de un sólido (5,4 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,85 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,29 (s, 3H)
IR (cm⁻¹): 1657

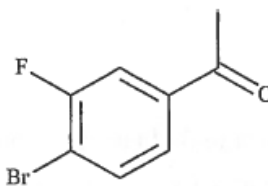


36

Producto intermedio 37:

- 15 El producto intermedio **36** (5,4 g, 20,6 mmol) en solución en THF (75 ml) se trata a -70°C con una solución de bromuro de metil-magnesio (3M en dietil éter) (8,1 ml, 24 mmol). El medio se agita con retorno a temperatura ambiente durante 3 horas antes de verterlo sobre una disolución acuosa de HCl 1N a 0°C. El producto se extrae mediante AcOEt y la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y después se concentra bajo vacío. Se obtiene el producto intermedio **37** en forma de un sólido (3,6 g).

20 **RMN ¹H** (300 MHz; CDCl₃): δ 7,7-7,6 (m, 3H), 2,58 (s, 3H)
IR (cm⁻¹): 1679



37

Protocolo X: Obtención de cetonas mediante reacción de Stille

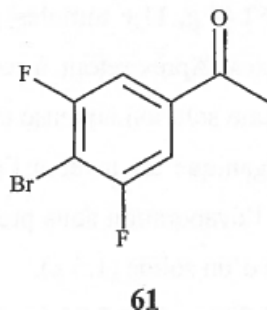
A continuación se describe a modo de ejemplo la síntesis del compuesto **61**:

25 *Producto intermedio 61:*

- A una solución desgasificada con nitrógeno de 44 g (137 mmol, 1 eq.) del producto intermedio **155** en 1,7 l de DMF, se le añaden tri-butil-(1-etoxivinil)etaína (65 ml, 179 mmol) y después PdCl₂(PPh₃)₂ (13 g, 0,18 mmol). La mezcla se calienta a 80°C hasta la desaparición del producto intermedio de partida (seguimiento GC). Después de volver a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se decanta con 3 l de agua y 1 l de Et₂O. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y después se concentra. El residuo así obtenido, recogido 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 Et₂O, la fase

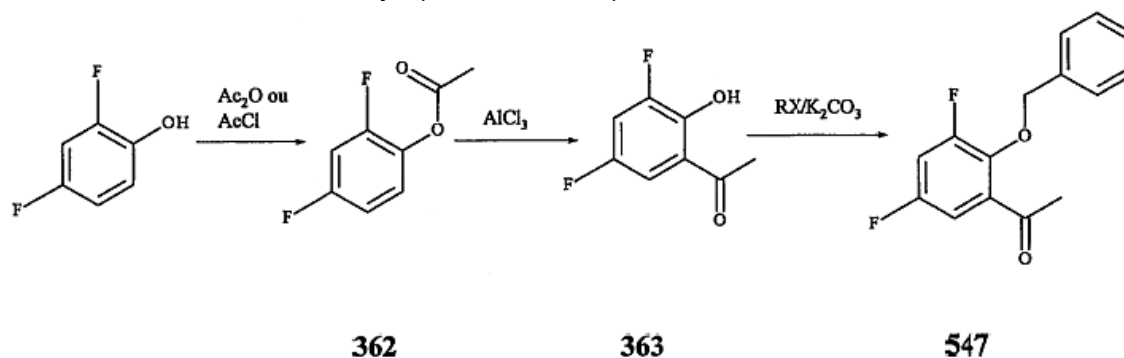
orgánica se seca mediante MgSO_4 . La evaporación bajo presión reducida conduce a la obtención de 56 g de un aceite. Este aceite se cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/cloruro de metileno 80/20 a 50/50). Se obtiene el producto intermedio **61** (27 g) en forma de un sólido beige, que se utiliza sin tratamiento adicional en la siguiente etapa.

- 5 **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3): δ 7,50 (d, 2H), 2,60 (s, 3H)
IR (cm^{-1}): 1694



Protocolo XI: Obtención de cetonas por reordenación de Fries

- 10 A continuación se describe a modo de ejemplo la síntesis del producto intermedio **547**:



Producto intermedio 362:

- 15 A una mezcla de 2,4-difluorofenol comercial (15 g, 115 mmol) y piridina (10,2 ml) en cloruro de metileno (156 ml) se le 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 y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , y después se seca sobre MgSO_4 . La evaporación bajo presión reducida conduce a la obtención del producto intermedio **362** en forma de un aceite (19,4 g), que se utiliza en la siguiente etapa.

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

Producto intermedio 363:

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

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

Producto intermedio 547:

- 30 A una solución del producto intermedio **363** (15 g, 87 mmol) en acetona (150 ml) se le añaden K_2CO_3 (24 g) y después bromuro de bencilo (10,8 ml, 91 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Las sales se filtran y el filtrado se evapora. El residuo se recoge mediante Et_2O y después se lava con agua y con una

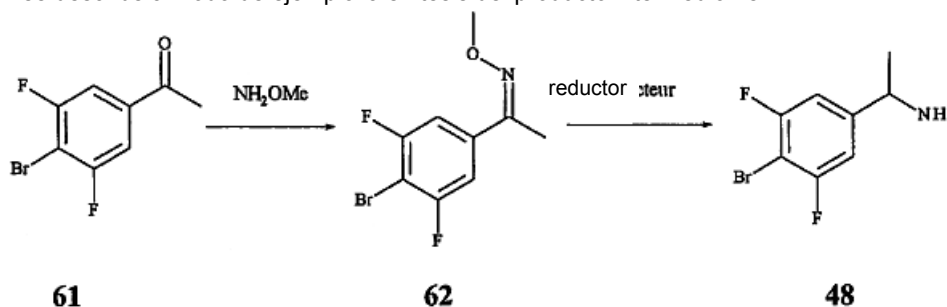
disolución acuosa saturada de NaCl. Después de secado sobre MgSO₄, la evaporación bajo presión reducida conduce a la obtención del producto intermedio **547** en forma de un aceite (22,5 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (m, 5H), 7,15 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,50 (s, 3H)

IR (cm⁻¹): 1687

5 Protocolo XII: Transformación de cetonas en aminas racémicas

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



Producto intermedio **62**:

10 A una mezcla de 26 g (110 mmol) del producto intermedio **61** en 53 ml de etanol se le añaden 107 ml de agua, 11,8 g (141 mmol) de clorhidrato de metoxilamina y 11,8 g (142 mmol) de acetato de sodio. La mezcla se calienta 3 horas a 70°C. El medio se lleva a temperatura ambiente y después se extrae con AcOEt (0,5 l) en presencia de una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄. La evaporación bajo presión reducida conduce a la obtención de 27,7 g de la mezcla de oximas **62** en forma de un sólido marrón claro, que se utiliza sin tratamiento adicional en la siguiente etapa.

15 **IR (cm⁻¹):** 1025

Producto intermedio **48**:

20 A una solución de 27 g (105 mmol, 1 eq.) de la mezcla de oximas **62** en 114 ml de THF se le añaden, en 10 minutos a temperatura ambiente, 210 ml (210 mmol, 2 eq.) de una solución de BH₃·THF 1M en THF. La solución obtenida se calienta a 70°C durante 2 h 30. Después de un control por HPLC, el medio se lleva de vuelta temperatura ambiente. Después se añade al medio con precaución una solución 2N de HCl en éter (2 eq.). La mezcla se calienta 1 h a 40°C. La filtración del sólido conduce a la obtención de 11,8 g del clorhidrato del producto intermedio **48**.

RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆): δ 8,65 (m, 3H), 7,53 (d, 2H), 4,46 (quad, 1H), 1,51 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3200-2500

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

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

A continuación se describe a modo de ejemplo la síntesis del producto intermedio **341**:

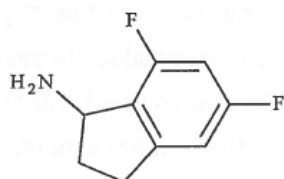
Producto intermedio **341**:

30 A una solución de 5,7-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona comercial (6 g, 35 mmol) en piridina (60 ml) a temperatura ambiente se le añade clorhidrato de metoxilamina (3,0 g, 37 mmol). La mezcla de reacción se agita 20 horas a temperatura ambiente. La piridina se evapora bajo vacío y el residuo se agita en agua (30 ml) durante 1 hora y después se recoge sobre fritada. El sólido se enjuaga con agua y después se seca bajo vacío a 50°C. Se obtiene el producto intermedio de oxima en forma de un sólido blanco (6,5 g), que se reduce a continuación en el producto intermedio **341** de acuerdo con el procedimiento descrito para el producto intermedio **48**.

35 **RMN ¹H** (300 MHz; DMSO-d₆): 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 ¹⁹F: -107,6, -110,8 (quad y dd, 2F)

IR (cm⁻¹): 3380-2500



341

Protocolo XIII: Transformación de cetonas en productos intermedios de *tert*-butanosulfinil-aminas quirales

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

- 5 A continuación se describe a modo de ejemplo la síntesis del producto intermedio **286**:

Producto intermedio 286:

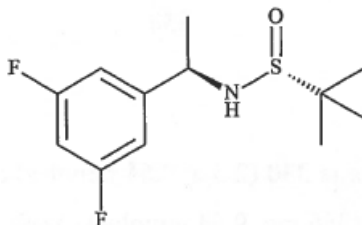
A una solución de 1-(3,5-difluorofenil)etanona comercial (20 g, 120 mmol) en THF (332 ml) se le añaden sucesivamente Ti(OEt)₄ (34 ml, 163 mmol) y después (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (14,5 g, 119 mmol). El medio se calienta 24 horas a 70°C. El medio se enfría a -40°C y se transfiere por cánula a una suspensión de NaBH₄ (18,1 g; 374 mmol) en THF (220 ml). El medio de reacción a temperatura ambiente se trata con precaución con metanol (56 ml) y después se diluye con AcOEt (300 ml) y una disolución acuosa de NaCl (700 ml). La mezcla resultante se filtra mediante Celite®, que se enjuaga con THF y AcOEt. El filtrado se decanta, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄. La evaporación bajo presión reducida conduce a la obtención de un sólido blanco, que se purifica sobre gel de sílice utilizando un gradiente de elución de AcOEt/cloruro de metileno de 0/100 a 40/60. Le diastereoisómero **286** (18 g) se aísla en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆): δ 7,15 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,38 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)

IR (cm⁻¹): 3146, 1043

GC-EI (70 eV): M⁺ = 261,1

Pureza diastereoisomérica: de > 99%



286

20

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

La preparación de los productos intermedios de *tert*-butanosulfinil-aminas quirales se puede descomponer de acuerdo con la secuencia descrita para el producto intermedio **341**.

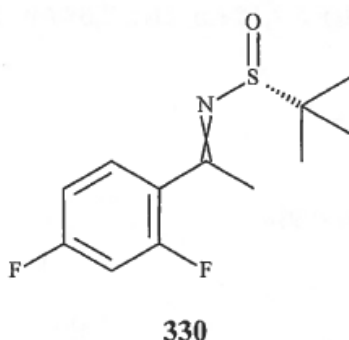
- 25 *Producto intermedio 330:*

A una solución de 1-(2,4-difluorofenil)etanona comercial (4 g, 25,6 mmol) en 80 ml de THF se le añaden sucesivamente Ti(OEt)₄ (13,1 g, 46 mmol) y después (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (3,1 g, 25 mmol). El medio se calienta 24 horas a 70°C. El medio de reacción enfriado a 15°C se vierte sobre una disolución acuosa saturada de NaCl y después se añade acetato de etilo. Después de agitación (30 minutos) la mezcla se filtra sobre Celite® y se lava 2 veces con 80 ml de acetato de etilo. El filtrado se decanta y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora en seco. El residuo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice (eluyente: CH₂Cl₂/AcOEt: 95/5). Se obtiene el producto intermedio 330 (5,2 g) en forma de un líquido amarillo.

RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆): δ 7,80 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,20 (s, 9H)

IR (cm⁻¹): 1603, 1080

35 **GC-EI** (70 eV): M⁺ = 259,1



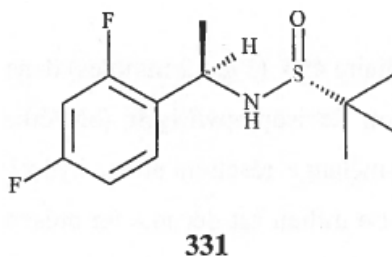
Producto intermedio 331:

A una solución del producto intermedio **330** (2,5 g, 9,64 mmol) en 50 ml de THF y enfriada a -60°C se le añade NaBH_4 (366 mg, 9,64 mmol). Después de volver a temperatura ambiente, el medio de reacción se trata con precaución con metanol y después se concentra bajo 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 después se seca sobre MgSO_4 . El residuo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$: 80/20). Se obtiene el producto intermedio **331** (1,85 g) en forma de un sólido blanco cristalino.

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

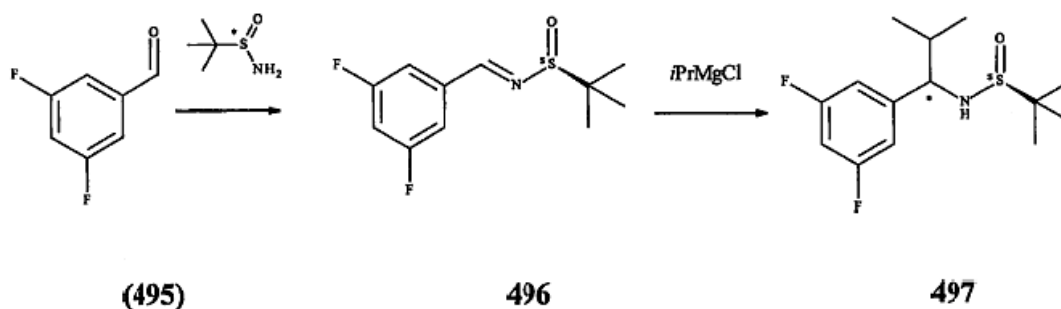
IR (cm^{-1}): 3243, 1603, 853, 814

Pureza diastereoisomérica: de $> 99\%$



Protocolo XIV: Transformación de aldehídos comerciales en productos intermedios de *tert*-butanosulfinil-aminas quirales.

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



Producto intermedio 496:

A una solución de (5)-(-)-2-metilpropano-2-sulfinamida (44,7 g, 368 mmol) en metanol (500 ml) se le añade a temperatura ambiente $t\text{BuOK}$ (3,93 g). Después de 15 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añade 3,5-difluorobenzaldehído comercial (50 g, 0,35 mol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y después se hidroliza con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl . La evaporación del metanol bajo vacío permite la cristalización de un sólido, que se recoge en 300 ml de agua, se filtra y se lava con agua. El sólido se solubiliza en éter, se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl , se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra bajo vacío. Se obtiene el producto intermedio **496** (74,5 g) en forma de un aceite que cristaliza.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,58 (s, 1H), 7,70 (d amplio, 2H), 7,50 (t, 1H), 1,25 (s, 9H)
IR (cm⁻¹): 1620, 1142, 1078

Producto intermedio 497:

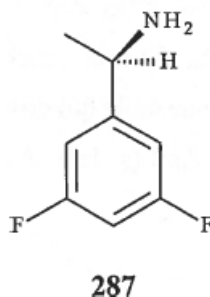
- 5 A una solución del producto intermedio **496** (3 g, 12 mmol) en THF (60 ml) enfriada a -65°C se le añade una solución de bromuro de isopropil-Mg (3M/éter) (9 ml, 27 mmol) en 20 minutos. Después de control, la mezcla de reacción se hidroliza a -40°C con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. El medio se decanta en presencia de éter etílico, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y después se concentra. Una cromatografía sobre sílice (eluyente CH₂Cl₂/AcOEt de 99/1 a 85/15) conduce a la obtención del producto intermedio **497** (2,7 g) en forma de un aceite.
- 10 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,05 (m, 3H), 5,35 (d, 1H), 4,0 (t, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,05 (s, 9H), 1,0-0,8 (2d, 6H)
IR (cm⁻¹): 3189, 1116, 1040

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

El producto auxiliar quiral se separa en medio ácido de acuerdo con el siguiente protocolo:

Producto intermedio 287:

- 15 Una solución del producto intermedio **286** (18 g, 69 mmol) en éter etílico (580 ml) se trata con ácido clorhídrico en Et₂O (solución 2M, 59 ml). La mezcla de reacción se agita 20 horas a temperatura ambiente. El precipitado se filtra sobre fritas y después se seca bajo vacío. Se obtiene el clorhidrato de **287** (11,5 g, ee > 99%) en forma de un sólido blanco.
- 20 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,68 (s amplio, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 4,45 (quad, 1H), 1,50 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3100-2500



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

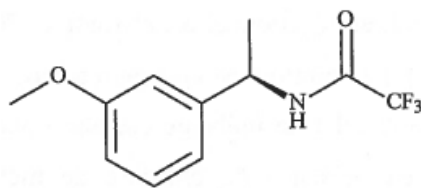
- 25 Cuando se obtienen clorhidratos, éstos se tratan con sosa 1N y las aminas obtenidas se protegen tal como se indica más arriba.

Protocolo XVI: Preparación de derivados de trifluoroacetamidas

A continuación se describe a modo de ejemplo el procedimiento para preparar el producto intermedio **17**:

Producto intermedio 17:

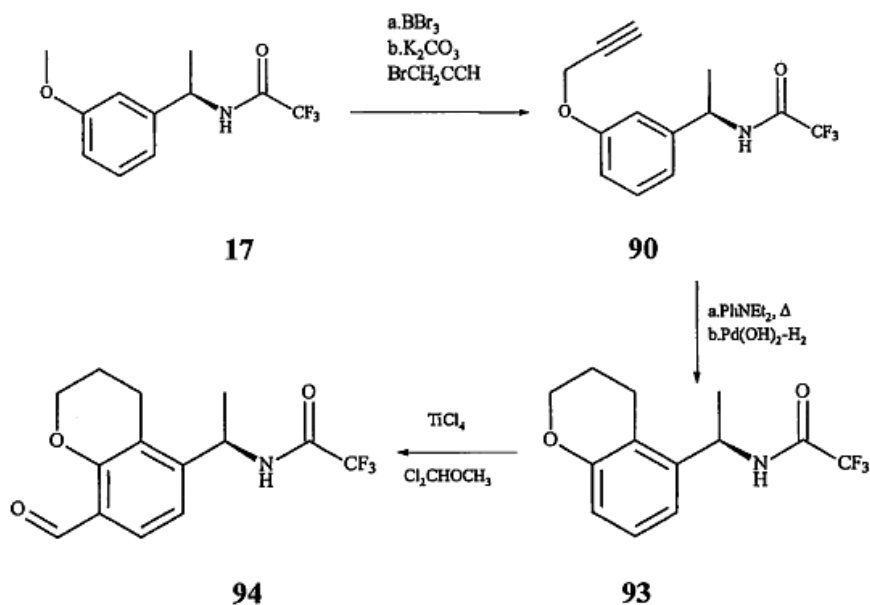
- 30 A una solución de (*R*)-(+)-1-(3-metoxifenil)etilamina comercial (50 g, 330 mmol) en cloruro de metileno (400 ml) a temperatura ambiente se le añade lentamente una disolución de anhídrido trifluoroacético (46 ml, 330 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas 30. El medio de reacción se lava con una disolución acuosa de HCl 1N (400 ml). El conjunto se decanta y la fase orgánica se seca mediante paso sobre MgSO₄. La evaporación bajo presión reducida conduce a la obtención del producto intermedio **17** (84 g) en forma de un sólido, que se utiliza sin tratamiento adicional en la siguiente etapa.
- 35 **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,30 (m, 1H), 6,90 (2d y s, 3H), 6,45 (s amplio, 1H), 5,10 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,60 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3293, 1696, 1612, 1588



17

Protocolo XVII

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

5 *Producto intermedio 90:*

A una solución del producto intermedio **17** (65 g, 262 mmol) en cloruro de metileno (800 ml) a -70°C se le añade lentamente una solución de BBr_3 (1M en CH_2Cl_2) (480 ml, 480 mmol). La mezcla se lleva a temperatura ambiente a lo largo de 2 horas. Después de un control por HPLC, el medio de reacción se enfría a -70°C y se trata con precaución con metanol (200 ml). La solución se concentra bajo vacío, el residuo se recoge con precaución en agua (300 ml), y 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 mediante paso sobre MgSO_4 . La evaporación bajo presión reducida conduce a la obtención del producto intermedio **90** (64 g) en forma de un sólido beige, que se utiliza sin tratamiento adicional en la siguiente etapa.

10 **RMN ^1H** (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,70 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 4,90 (quint, 1H), 1,42 (d, 3H)
15 **IR (cm^{-1})**: 3298, 1702, 1153

*Producto intermedio 93:*Etapa 1

A una solución del producto intermedio **90** (21 g, 90 mmol) en DMF (450 ml) se le añaden K_2CO_3 (15 g, 108 mmol) y después bromuro de propargilo (11 ml, 98 mmol). La mezcla se agita a 60°C durante 4 horas. Después de control por HPLC, el medio de reacción enfriado a temperatura ambiente se vierte sobre una mezcla de agua/hielo (1 l/1 kg). El sólido se filtra sobre fritas y se lava con agua. Un secado bajo vacío conduce a la obtención del producto intermedio previsto (24 g) en forma de un sólido beige que se utiliza sin tratamiento adicional en la siguiente etapa.

20 **RMN ^1H** (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,70 (s amplio, 1H), 7,28 (t, 1H), 6,92 (m, 3H), 5,00 (quad, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,42 (t, 1H), 1,45 (d, 3H)
25 **IR (cm^{-1})**: 3301, 1693, 1158

Etapa 2

Una suspensión del producto intermedio arriba obtenido (5 g, 11 mmol, 1 eq) en dietilnilina (7 ml) se calienta en un horno de microondas (CEM, DISCOVER, modo estándar) 40 minutos a 210°C. El medio de reacción se vierte sobre una mezcla de agua/hielo/AcOEt (0,2 l/0,2 kg/0,2 l) bajo agitación y después se trata con HCl 12N hasta un pH 1 estable, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl (1 l) y después se seca mediante paso sobre MgSO₄. La evaporación bajo presión reducida conduce a la obtención de un aceite, que se cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla eluyente de CH₂Cl₂/ciclohexano (30/70 a 50/50). Se obtiene la mezcla de los dos componentes **a y b** (2,3 g) en forma de un aceite amarillo (relación **a/b**: 56/43).

Producto intermedio a:

10 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,90 (s, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,9-6,7 (2d, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 1,40 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3284, 1692

Etapa 3

15 A una solución de **a/b** (7,1 g, 26,1 mmol, 1 eq) en metanol (700 ml) se le añade Pd(OH)₂ (2,9 g, 40% en peso). La mezcla resultante se agita a presión atmosférica y a temperatura ambiente hasta la desaparición de la materia prima (seguimiento GC). El medio de reacción se filtra. La evaporación bajo presión reducida del filtrado conduce a la obtención de una mezcla de los productos intermedios **93a/93b** (5,8 g), que se utiliza sin tratamiento adicional en la siguiente etapa.

Producto intermedio 93a:

20 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,80 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,90 (d amplio, 1H), 6,65 (d amplio, 1H), 5,10 (quint, 1H), 4,10 (t, 2H), 2,85-2,6 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,40 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3276, 1691, 1181

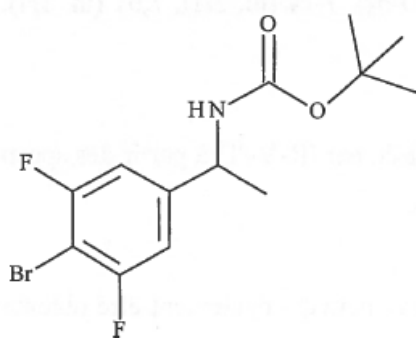
Producto intermedio 94: 2,2,2-trifluor-N-[(1R)-1-(8-formil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)etil]acetamida

25 A una solución de **93a/93b** (2,58 g, 9,4 mmol) en cloruro de metileno (40 ml) a 0°C se le añaden TiCl₄ (1,8 ml, 16 mmol) y después Cl₂CHOMe (0,78 ml, 8,6 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente 20 horas y después se vierte sobre una mezcla de agua/hielo (250 ml/250 g). El conjunto se decanta en presencia de cloruro de metileno (500 ml), la fase orgánica se seca mediante paso sobre MgSO₄. La evaporación bajo presión reducida conduce a la obtención de un aceite, que se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente CH₂Cl₂/AcOEt (97/3)). Se obtiene el producto intermedio **94** (0,9 g) en forma de un aceite.

30 **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃): δ 10,30 (s, 1H), 10,00 (1H), 7,55 (d, 1H), 7,05 d, 1H), 5,10 (quad, 1H), 4,28 (t, 2H), 2,9-2,78 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,40 (dd, 3H)
IR (cm⁻¹): 3303, 1716, 1660

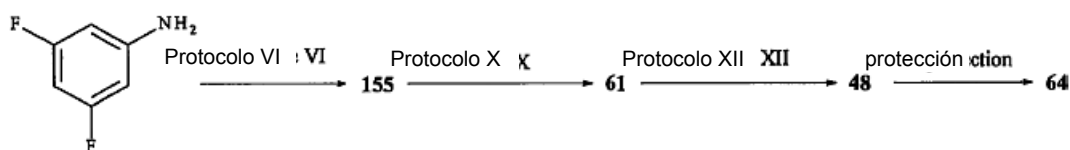
Preparación de precursores de fenilo - Ejemplos

Producto intermedio 64:



64

35



Obtenido mediante protección de la amina **48** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158**.
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,90 (d, 2H), 4,70 (2m, 2H), 1,40 (m y d, 12H)
IR (cm⁻¹): 3420, 1680

Productos intermedios 145 y 146:

- 5 El producto intermedio **64** (11 g) se cromatografía mediante cromatografía de alta presión sobre soporte quirál (columna QuiralPak IC, eluyente heptano/THF 100/5, detección UV a 270 nm) para obtener los productos intermedios **145** (4 g) y **146** (4 g).

Producto intermedio 145: [(1R)-1-(4-bromo-3,5-difluorofenil)etil]carbamato de terc-butilo

- 10 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): 7,45 (d amplio, 1H), 7,20 (d, 2H), 4,65 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3368, 1678
 Atribución de quiralidad realizada mediante IR-VCD a partir de los espectros de infrarrojo de (1R)-1-(4-bromofenil)etanoamina.

Producto intermedio 146: [(1S)-1-(4-bromo-3,5-difluorofenil)etil]carbamato de terc-butilo

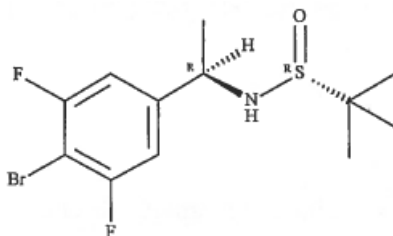
- 15 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): 7,14 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,32 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3366, 1678
 Atribución de quiralidad realizada mediante IR-VCD a partir de los espectros de infrarrojo de (1S)-1-(4-bromofenil)etanoamina.

Los productos intermedios 145 y 146 se pueden obtener del mismo modo respectivamente a partir de los productos intermedios **166** y **161** utilizando las condiciones del **protocolo XV**.

- 20 *Producto intermedio 166:*

Obtenido mediante reacción del producto intermedio **61** y (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida de acuerdo con el **protocolo XIIIb**.

LC/MS: [M+H]⁺ medido 339
 pureza química 85%.

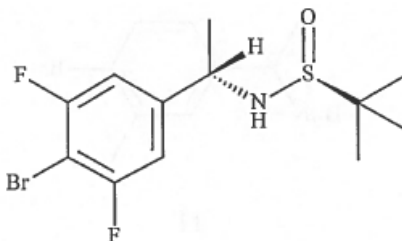


166

- 25 *Producto intermedio 161:*

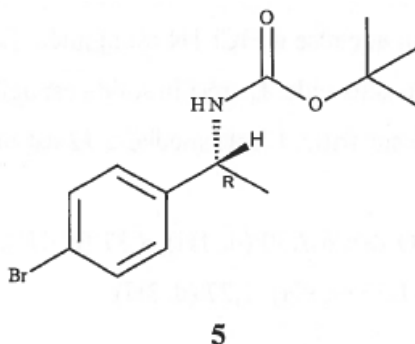
Obtenido mediante reacción del producto intermedio **61** y (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida de acuerdo con el **protocolo XIIIb**

- 30 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,34 (d, 2H), 5,81 (d, 1H), 4,41 (quint, 1H), 1,38 (d, 3H), 1,12 (s, 9H)
IR (cm⁻¹): 3174



161

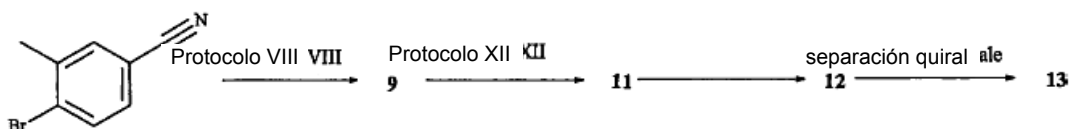
Producto intermedio 5:



Obtenido mediante protección de (1R)-1-(4-bromofenil)etanoamina comercial de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **15B**

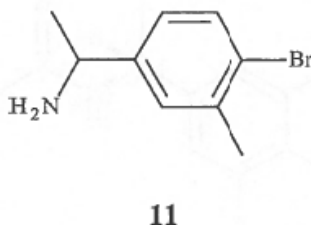
- 5 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3373, 1681.

Productos intermedios 13 y 313:



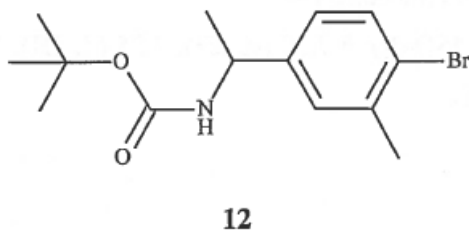
Producto intermedio 11:

- 10 Obtenido a partir del producto intermedio **9** de acuerdo con el **protocolo XII**
RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): 7,45 (d, 1H), 7,20 (d, 1H); 7,05 (dd, 1H); 4,05 (quad, 1H); 2,40 (s, 3H); 1,35 (d, 3H); 1,55 (m, 2H)



Producto intermedio 12:

- 15 A una solución del producto intermedio **11** (28 g, 131 mmol) en cloruro de metileno (1,4 l) a temperatura ambiente se le añade una solución de dicarbonato di-*tert*-butilo (28 g, 131 mmol) en cloruro de metileno (0,36 l). El medio de reacción se agita 3 horas 30 y después se añade una disolución acuosa de HCl 1N. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y después se concentra bajo vacío. El residuo sólido se agita en pentano durante 1 hora, el sólido se recoge sobre frit. Se obtiene el producto intermedio **12** en forma de un sólido blanco.
- 20 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,54 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,27 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3374, 1684



- 25 A continuación, el producto intermedio **12** (122 g) se cromatografía mediante cromatografía de alta presión sobre soporte quiral (columna QuiralPak WHELK (R,R), eluyente iPrOH, detección: 220 nm) para obtener los enantiómeros **313** (48 g) y **13** (57 g).

Producto intermedio 313:

α_D (589 nM) = - 69,9 (c = 0,010 g/ml, MeOH) a 20°C
Pureza óptica: >99%, producto intermedio **13** < al 1%.

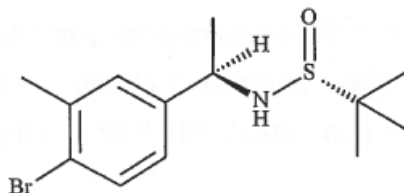
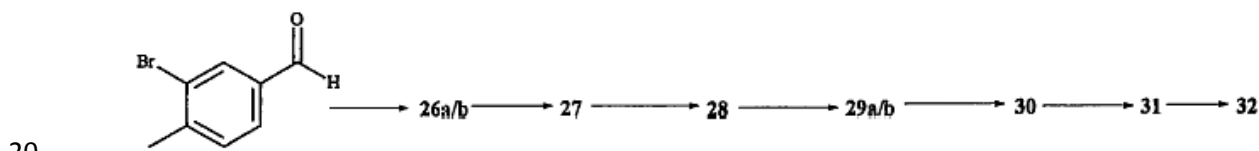
Producto intermedio 13:

- 5 **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): 7,50 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,54 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,27 (d, 1H)
IR (cm $^{-1}$): 3374, 1684
 α_D (589 nM) = + 71,80 (c = 0,010 g/ml, MeOH) al 20°C
Pureza óptica: > 99%, producto intermedio 313 < al 1%
- 10 El producto intermedio **13** se puede obtener igualmente a partir del producto intermedio 459 utilizando las condiciones del **protocolo XV**.

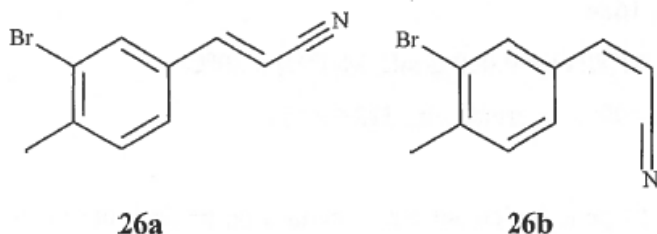
Producto intermedio 459:

Obtenido mediante reacción del producto intermedio **9** y (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida de acuerdo con el **protocolo XIIIb**

- 15 **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,60 (d, 1H), 4,30 (quint, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)
IR (cm $^{-1}$): 3207, 1052

**459***Producto intermedio 32:**Productos intermedios 26a/b:*

- A una solución de etilato de sodio preparada por adición de sodio (9,1 g, 396 mmol) en etanol (400 ml) previamente enfriada a 0°C se le añade (EtO) $_2$ POCH $_2$ CN (63 ml, 396 mmol). La mezcla resultante se agita a 0°C durante 30 minutos y después se añade lentamente (aproximadamente 20 minutos) 3-bromo-4-metilbenzaldehído comercial (77 g, 391 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida y después se vierte sobre agua (4 l). El precipitado se filtra sobre fritta, se enjuaga con agua y se seca bajo vacío. Se obtiene la mezcla de productos intermedios **26a/b** (mezcla de las formas Z y E) (81 g), que se utiliza en la siguiente etapa.

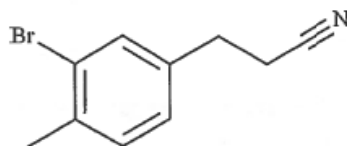


- 30 *Producto intermedio 27:*

A una solución de los productos intermedios **26a/b** (75 g, 338 mmol) en isopropanol (1 l) se le añade NaBH $_4$ (51 g, 1,35 mol). La mezcla de reacción se calienta a 90-100°C durante 48 horas y se agita con retorno a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se evapora y el residuo se recoge con agua, se neutraliza con precaución con HCl y se concentra y extrae mediante AcOEt. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua y con una disolución

acuosa saturada de NaCl, después se seca sobre MgSO₄ y se concentra bajo vacío. Este aceite se cromatografía sobre gel de sílice (cloruro de metileno 100%). Se obtiene el producto intermedio **27** (58 g) en forma de un aceite.

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 7,40 (d, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,10 (dd, 1H); 2,90 (t, 2H); 2,60 (t, 2H); 2,40 (s, 3H)
IR (cm⁻¹): 2247, 1040.

**27**

5

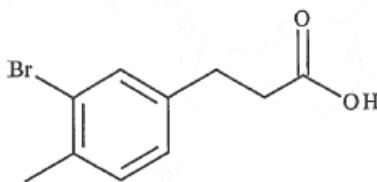
Producto intermedio 28:

El producto intermedio **27** tratado de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **599** (**protocolo V**) conduce a la obtención del producto intermedio **28** (60 g).

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 11,0 (m, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,00 (dd, 1H); 2,90 (t, 2H); 2,65 (t, 2H); 2,35 (s, 3H).

10

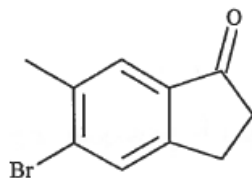
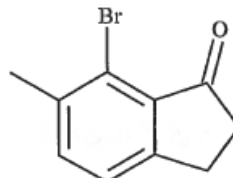
IR (cm⁻¹): 3400, 2100, 1697.

**28**

Productos intermedios 29a/b:

A una mezcla de P₂O₅ (14 g, 100 mmol) y ácido metanosulfónico (142 ml) previamente calentado a 60°C durante 2 horas se le añade el producto intermedio **28** (12 g, 50 mmol). La mezcla de reacción se agita 35 minutos a 60°C y después se vierte con precaución sobre hielo. La mezcla se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava sucesivamente con agua, con una disolución acuosa de NaOH 4N, de nuevo con agua y con una disolución de HCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra bajo vacío. El residuo se concreta en éter isopropílico. La mezcla de productos intermedios **29a/b** (5 g) obtenida se utiliza en la siguiente etapa.

15

**29a****29b**

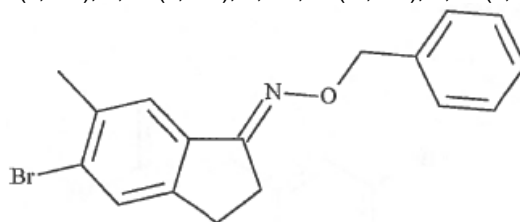
20

Producto intermedio 30:

La mezcla de productos intermedios **29a/b** (5,2 g, 23 mmol) se trata de acuerdo con el protocolo descrito para el ejemplo **341** sustituyendo el clorhidrato de metoxilamina por clorhidrato de *o*-bencilhidroxilamina. Después de tratamiento y cromatografía (SiO₂, eluyente: tolueno/CH₂Cl₂ 80/20) se obtiene el producto intermedio **30** (2,5 g).

25

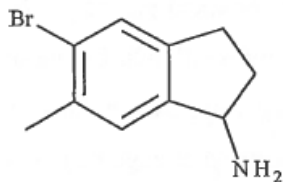
RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): δ 7,55 (s, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,4-7,25 (m, 5H); 5,20 (s, 2H); 2,90 (2m, 4H); 2,40 (s, 3H).

**30**

Producto intermedio 31:

Obtenido a partir del producto intermedio **30** de acuerdo con el procedimiento descrito para el producto intermedio **48 (protocolo XII)**

RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): 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

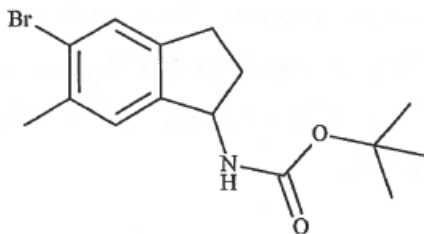
5

Producto intermedio 32:

Obtenido mediante protección del producto intermedio **31** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158 (protocolo VI)**

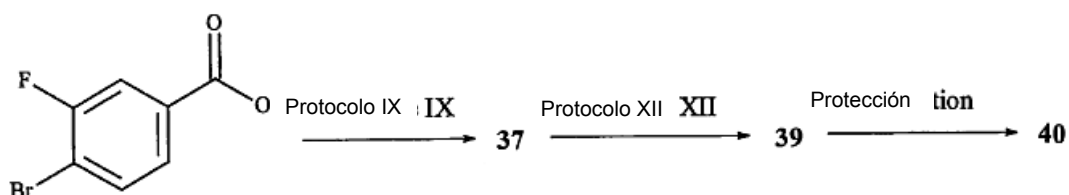
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,10 (quad, 1H), 4,70 (d amplio, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,50 (s, 9H)

IR (cm⁻¹): 3299, 1674



32

Producto intermedio 40:



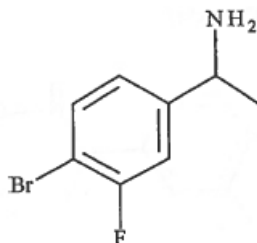
15 A continuación se describe la síntesis del producto intermedio **37** a modo de ejemplo para el **protocolo IX**.

Producto intermedio 39:

Obtenido a partir del producto intermedio **37** de acuerdo con el **protocolo XII**.

RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): 7,49 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 4,11 (quad, 1H), 1,50 (s, 2H), 1,35 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3372, 3288



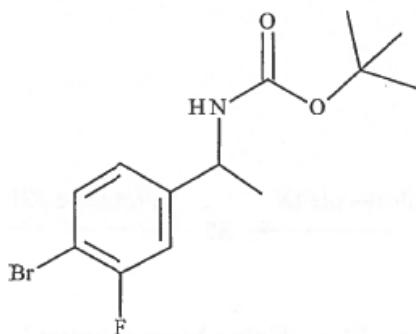
39

20

Producto intermedio 40:

Obtenido mediante protección del producto intermedio **39** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158 (protocolo VI)**

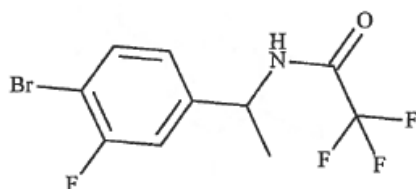
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,65 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 4,60 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)
IR (cm $^{-1}$): 3365, 1678

**40**

5 *Producto intermedio 676:*

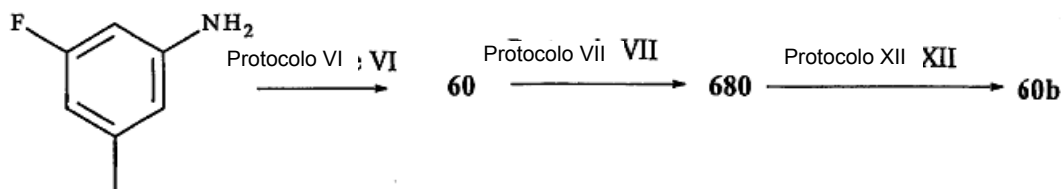
Obtenido a partir del producto intermedio **39** de acuerdo con el **protocolo XVI**.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,80 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,00 (quint, 1H), 1,45 (d, 3H)
IR (cm $^{-1}$): 3267, 1702, 1556, 1205, 1146

**676**

10

Producto intermedio 60b:



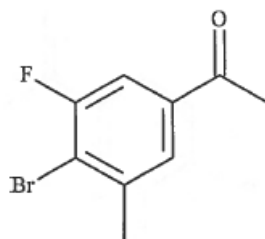
Producto intermedio 60: 4-bromo-3-fluor-5-metilanilina

15 Obtenido mediante bromación de una 3-fluor-5-metilanilina comercial de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **67** (**protocolo VI**).

Producto intermedio 680:

Obtenido a partir de 4-bromo-3-fluor-5-metilanilina **60** de acuerdo con el **protocolo VII**.

RMN ^1H (300 MHz; CDCl $_3$): δ 7,60 (dd, 1H); 7,50 (dd, 1H); 2,60 (s, 3H); 2,50 (s amplio, 3H)
IR (cm $^{-1}$): 1687

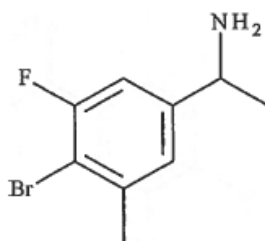
**680**

Producto intermedio 60b:

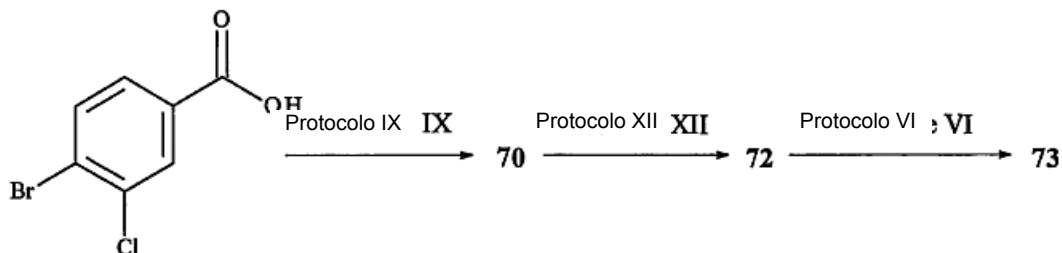
Obtenido a partir del producto intermedio **680** de acuerdo con el **protocolo XII**.

RMN ¹H (300 MHz; DMSO-d₆): 7,20 (m, 2H), 3,90 (quad, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,20 (d, 3H)

5 **IR (cm⁻¹):** 3650-3030

**60b**

Producto intermedio 73:

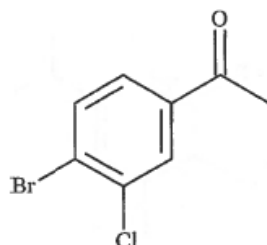


Producto intermedio 70:

10 Obtenido a partir de ácido 4-bromo-3-clorobenzoico comercial y bromuro de metil-magnesio de acuerdo con el **protocolo IX**.

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 8,00 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 2,60 (s, 3H)

IR (cm⁻¹): 1680

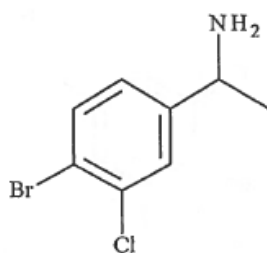
**70**

15 *Producto intermedio 72:*

Obtenido a partir del producto intermedio **70** de acuerdo con el **protocolo XII**.

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): 7,55 (d, 1H), 7,50 (sd, 1H); 7,10 (dd, 1H); 4,10 (quad, 1H); 1,60 (m, 2H); 1,35 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3650, 3000

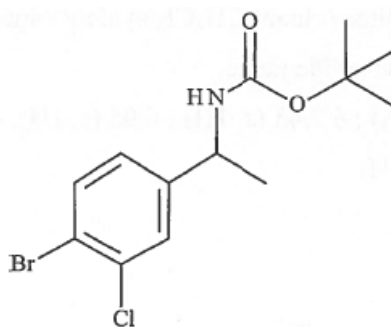


72

Producto intermedio 73:

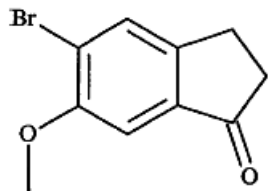
Obtenido mediante protección del producto intermedio **72** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158 (protocolo VI)**.

- 5 **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 7,55 (d, 1H), 7,40 (sd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,70 (m, 2H), 1,40 (m, 12H)
IR (cm⁻¹): 3365, 1681



73

Producto intermedio 87:



Protocolo V e V

84

86

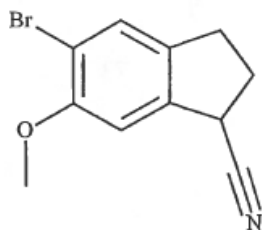
87

10 **Producto intermedio 84:**

A una mezcla de 5-bromo-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (10 g, 41 mmol) y LiCN (0,27 g, 8,3 mmol) en THF (105 ml) se le añade (Et₂O)₂POCN (9,5 ml, 62 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas y después se concentra bajo vacío. El residuo se recoge con AcOEt y se lava con agua y después con una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra bajo vacío. El residuo se recoge con tolueno (100 ml) y después se trata con BF₃·OEt₂ (10,2 ml, 82,96 mmol) durante 5 horas. El medio se lava con agua y después con una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y después se concentra bajo vacío. El producto intermedio **83** (5-bromo-6-metoxi-3H-indeno-1-carbonitrilo) así obtenido (11,9 g) se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. Una solución de 83 (10 g, 41 mmol) en THF (70 ml) se añade en 10 minutos a una mezcla de NaBH₄ (4,7 g, 124 mmol) en THF (100 ml), esta adición es exotérmica (T_{máx} 48°C).

15 La mezcla se calienta a 50°C durante 2 horas 30 y después se enfría hacia 0°C. Luego se añade una disolución de HCl 4N (30 ml) y después Et₂O (250 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se extrae, se seca sobre MgSO₄ y se concentra bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre de sílice (eluyente CH₂Cl₂/ciclohexano 50/50). Se obtiene el producto intermedio **84** (3 g) en forma de un sólido amarillo.

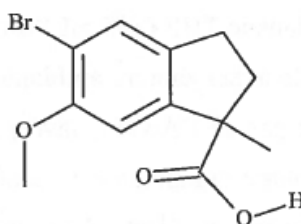
- 20 **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 7,45 (s, 1H); 6,95 (s, 1H), 4,05 (t, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,0-2,9 (2m, 2H), 2,6-2,4 (2m, 2H)
 25 **IR (cm⁻¹)**: 2238

**84**

Producto intermedio 86:

Obtenido a partir del producto intermedio **84** de acuerdo con el protocolo descrito para la preparación del producto intermedio **599 (protocolo V)**.

- 5 **RMN ¹H** (300 MHz; DMSO-d₆): 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).

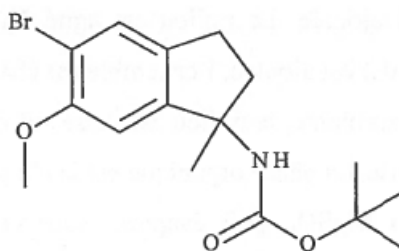
**86**

Producto intermedio 87:

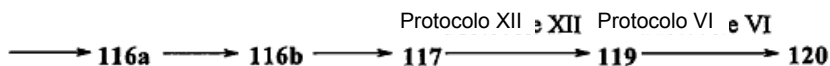
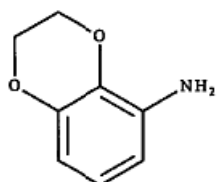
- 10 A una solución de tBuOH (18,3 ml) y Boc₂O (1,56 g, 7,1 mmol), previamente calentada durante 2 horas a 90°C y después llevada de vuelta a temperatura ambiente, se le añaden sucesivamente el producto intermedio **86** (2,31 g, 8 mmol), NEt₃ (1,13 ml, 8 mmol) y PhO₂PON₃ (1,75 ml). La mezcla se calienta a 90°C durante 3 días y después se concentra bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre sílice (eluyente CH₂Cl₂ 100%) para obtener el producto intermedio **87** (1,5 g).

- 15 **RMN ¹H** (300 MHz; DMSO-d₆): 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 amplio, 9H)

IR (cm⁻¹): 3356, 1694

**87**

Producto intermedio 120:



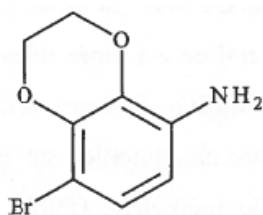
- 20 **Producto intermedio 116a:**

A una solución de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-amina (40 g, 260 mmol) en DMF (750 ml) enfriada a -30°C se le añade gota a gota una solución de *N*-bromosuccinimida (47 g) en DMF (250 ml). El medio se agita 1 hora y después se vierte sobre una mezcla de agua/hielo (500 ml/500 g); el precipitado formado se solubiliza en cloruro de metileno.

La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y después se concentra bajo vacío. Se obtiene el producto intermedio **116a** en forma de un sólido violeta (30 g).

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

IR (cm^{-1}): 3480



116a

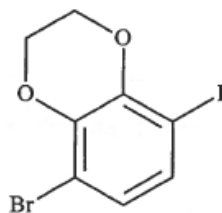
5 *Producto intermedio 116b:*

A una mezcla del producto intermedio **116a** (7 g, 30 mmol) en agua (20 ml) se le añade HCl_{cc} (20 ml), la mezcla resultante se enfría a 0°C y se le añade una disolución de NaNO_2 (2,2 g) en agua (10 ml). El medio se agita 1h30 a 0°C , después se añade una solución acuosa de KI (5 g en 7 ml) y el conjunto se calienta progresivamente a 90°C .

10 Después de volver a temperatura ambiente, el medio se vierte sobre hielo, el precipitado formado se solubiliza en AcOEt . La fase orgánica se lava con una disolución de tiosulfato de sodio 0,1N, se seca sobre MgSO_4 y después se evapora bajo vacío. Se obtiene el producto intermedio **116b** en forma de un sólido marrón (7 g) (que se puede cromatografiar sobre gel de sílice (ciclohexano/cloruro de metileno de 80/20 a 0/100)).

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

15 **IR (cm^{-1})**: 1734



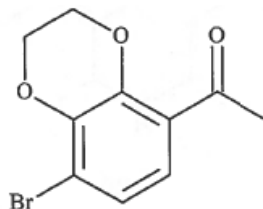
116b

Producto intermedio 117:

A una solución desgasificada con nitrógeno del producto intermedio **116b** (15 g, 44 mmol) en DMF (500 ml) se le añade tri-butyl-(1-etoxivinil)-etaína (15 ml, 44 mmol). La solución se lleva a 70°C y después se añade $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3,7 g). La mezcla se calienta a 70°C hasta la desaparición del producto 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 bajo vacío. El residuo así obtenido se solubiliza en THF y se agita 1 hora en presencia de 30 ml de una disolución acuosa de HCl 1N. El medio se decanta en presencia de 1 l de Et_2O , y la fase orgánica se seca sobre MgSO_4 . La evaporación bajo presión reducida conduce a la obtención de un aceite, que se cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente de elución de ciclohexano/cloruro de metileno (de 50/50 a 20/80). Se obtiene el producto intermedio **117** en forma de un sólido anaranjado (4,6 g).

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

IR (cm^{-1}): 1664

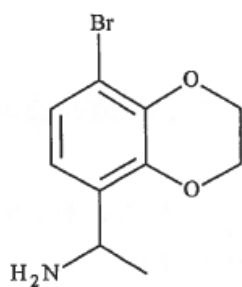


117

30 *Producto intermedio 119:*

Obtenido a partir del producto intermedio **117** de acuerdo con el **protocolo XII**.

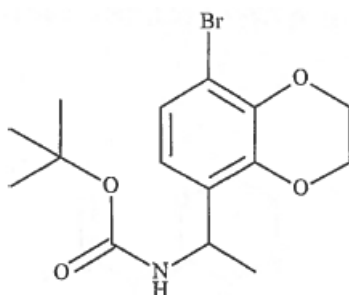
RMN ^1H (400 MHz; DMSO-d_6): 7,08 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,30 (m, 4H), 4,20 (quad, 1H), 1,20 (d, 3H)

**119**

Producto intermedio 120:

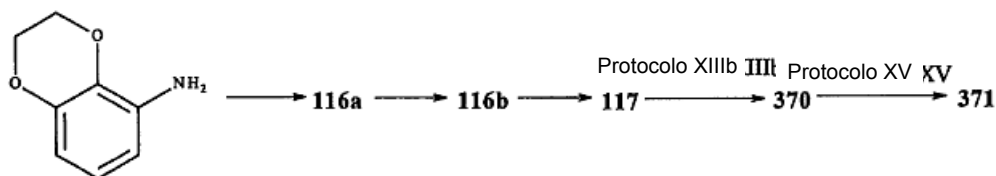
Obtenido mediante protección del producto intermedio **119** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158 (protocolo VI)**.

- 5 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,33 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 1,35 (s, 9H), 1,20 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3368, 1684

**120**

Producto intermedio 371:

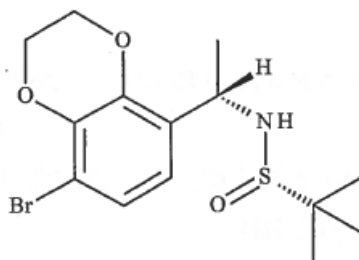
10



Producto intermedio 370:

Obtenido a partir del producto intermedio **117** y (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida de acuerdo con el **protocolo XIIIb**.

- 15 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,12 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,32 (m, 4H), 1,33 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)
IR (cm⁻¹): 3500, 3000, 1056

**370**

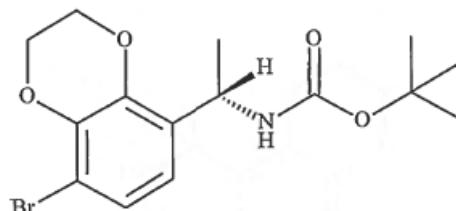
Producto intermedio 371:

Obtenido a partir del producto intermedio **370** de acuerdo con el **protocolo XV**.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,35 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,33 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,21 (d, 3H)

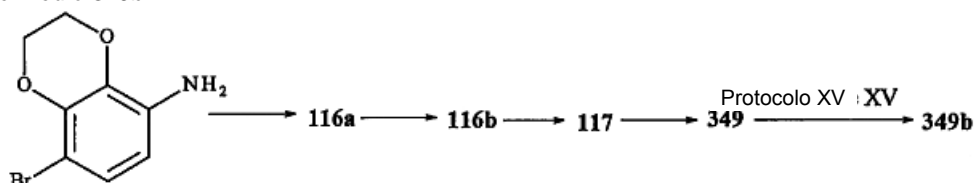
IR (cm $^{-1}$): 3260, 1695, 1676

5 Exceso enantiomérico > 99%



371

Producto intermedio 349b:



Producto intermedio 349:

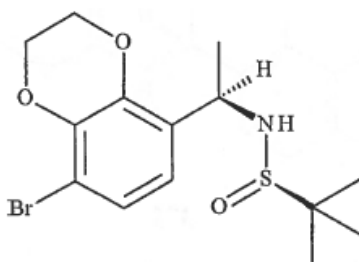
- 10 A una solución del producto intermedio **117** (10,7 g, 41 mmol) en 160 ml de THF se le añaden sucesivamente $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (30 ml, 143 mmol) y después (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (5 g, 41 mmol). El medio se calienta 48 horas a 55°C. El medio enfriado a -0°C se transfiere por canulación a una suspensión de NaBH_4 (3,1 g; 82 mmol) en 46 ml de THF. El medio de reacción a temperatura ambiente se trata con precaución con metanol y después 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 Celite®, que se enjuaga con THF y AcOEt. El filtrado se decanta, la fase orgánica se seca mediante paso sobre MgSO_4 . La evaporación bajo presión reducida conduce a la obtención de un sólido blanco, que se purifica sobre sílice utilizando un gradiente de elución AcOEt/cloruro de metileno de 0/100 a 40/60. Se aísla el diastereoisómero **349** (7 g) en forma de un sólido blanco.

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

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

GC-EI (70 eV): M^+ = 361

Pureza diastereoisomérica: de > 99%



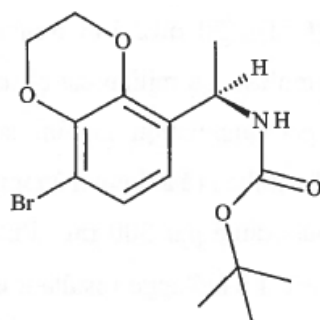
349

25 *Producto intermedio 349b:*

Obtenido a partir del producto intermedio **349** de acuerdo con el **protocolo XV**.

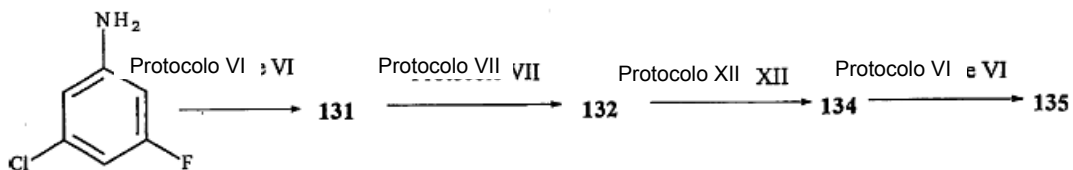
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,33 (d amplio, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,32 (m amplio, 4H), 1,35 (s amplio, 9H), 1,21 (d, 3H)

Exceso enantiomérico > 99%



349b

Producto intermedio 135:



Producto intermedio 131: 4-bromo-3-cloro-5-fluoroanilina

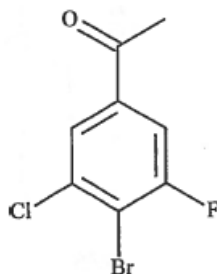
- 5 Obtenido mediante bromación de una 3-cloro-5-fluoroanilina comercial de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **67** (protocolo VI)

Producto intermedio 132:

Obtenido a partir del producto intermedio **131** de acuerdo con el protocolo VII.

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

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



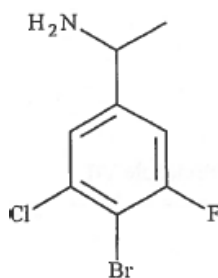
132

Producto intermedio 134:

Obtenido a partir del producto intermedio **132** de acuerdo con el protocolo XII.

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

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

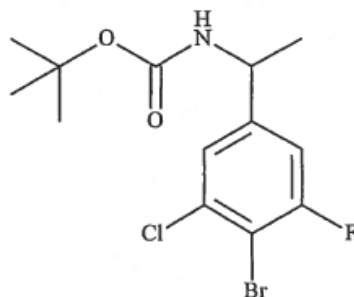


134

Producto intermedio 135:

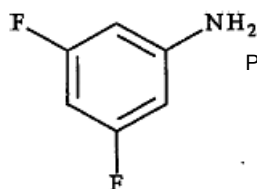
Obtenido mediante protección del producto intermedio **134** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158** (protocolo VI).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,20 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,75 (s amplio, 1H), 4,70 (m, 1H), 1,40 (s y d, 12H)
IR (cm⁻¹): 3367, 1682, 1163

**135**

5

Producto intermedio 174:



Protocolo VI e VI

156

Protocolo VI VI

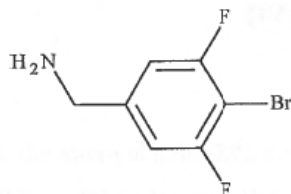
173**174**

Producto intermedio 173:

10

El producto intermedio **173** se ha preparado mediante reducción a BH₃·THF del producto intermedio **156** (4-bromo-3,5-difluorobenzonitrilo).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,60 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 4,05 (s, 2H)
IR (cm⁻¹): 3450-2400.

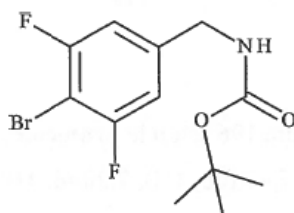
**173**

Producto intermedio 174:

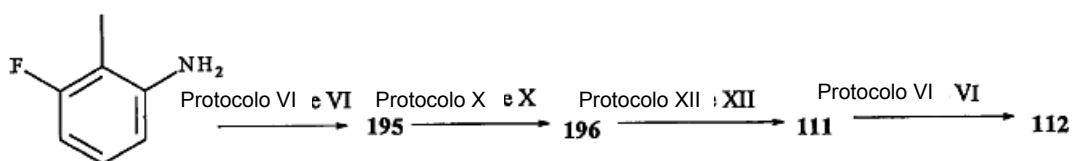
15

Obtenido mediante protección del producto intermedio **173** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158** (protocolo VI).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 4,10 (d, 2H), 1,40 (s, 9H)
IR (cm⁻¹): 3323, 1681

**174**

20 Producto intermedio 112:



Producto intermedio 195: 1-bromo-2-fluoro-4-yodo-3-metilbenceno

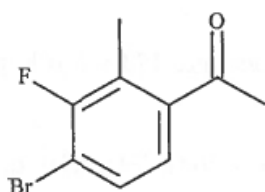
Obtenido a partir de 3-fluoro-2-metilanilina comercial de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **155** (protocolo VI).

5 Producto intermedio 196:

Obtenido a partir del producto intermedio **195** de acuerdo con el protocolo X.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,45 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)

IR (cm⁻¹): 1684



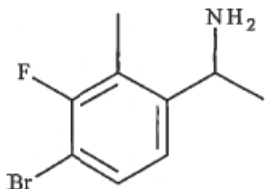
196

10 Producto intermedio 111:

Obtenido a partir del producto intermedio **196** de acuerdo con el protocolo XII.

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): 7,40 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H); 4,30 (quad, 1H); 2,30 (s, 3H), 1,60 (m, 2H); 1,30 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3750, 2900



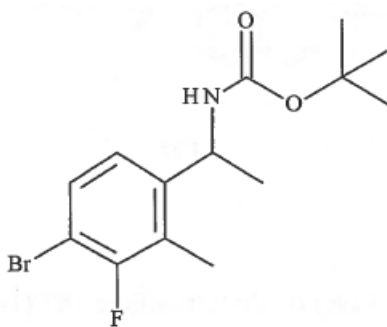
111

15 Producto intermedio 112:

Obtenido mediante protección del producto intermedio **111** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158** (protocolo VI).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,75 (quint, 1H), 2,25 (m, 3H), 1,35 (m, 9H), 1,25 (d, 3H)

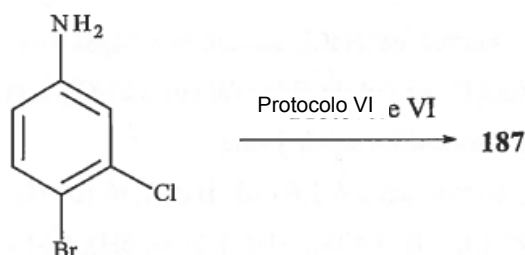
IR (cm⁻¹): 3301, 1690-1664



112

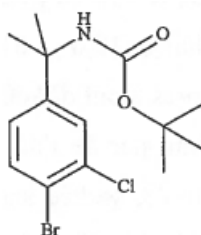
20

Producto intermedio 187:



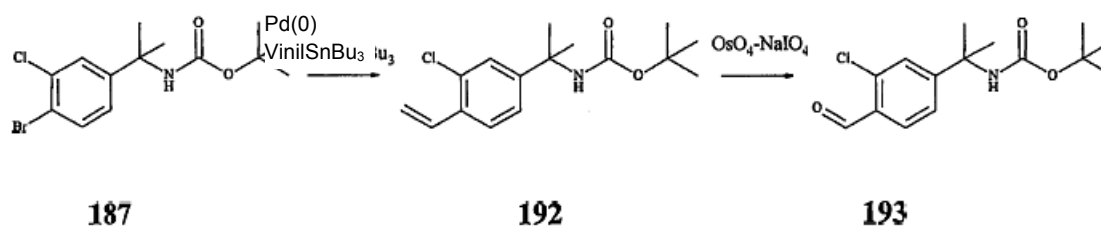
Obtenido a partir de 4-bromo-3-cloroanilina comercial de acuerdo con el **protocolo VI**.

RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆): δ 7,70 (d, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,30 (s, 1H); 7, 1H); 1,45 (s, 6H); 1,30 (s, 9H)
IR (cm⁻¹): 3264-2972; 1698.



5

Producto intermedio 193:



Producto intermedio 192:

10 A una solución (desgasificada con nitrógeno) del producto intermedio **187** (12 g, 34 mmol) en DMF (240 ml) se le añaden tri-butilvinil-estaño (10 ml, 34 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (2,47 g). La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 20 h. Después de volver a temperatura ambiente, la mezcla se trata con una disolución acuosa al 10% de KF, las sales resultantes se filtran y el filtrado se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se concentra bajo vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente CH₂Cl₂ (100%)). Se obtiene el producto intermedio **192** (4,7 g) en forma de un sólido amarillo.

15 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,85 (m, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,40 (d, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,31 (s, 9H).

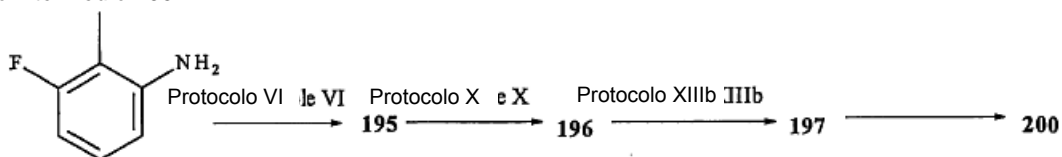
IR (cm⁻¹): 3327, 1689

Producto intermedio 193:

20 A una mezcla del producto intermedio **192** (4,7 g, 15 mmol) en dioxano (95 ml) y agua (5 ml) se le añaden de OsO₄ (2,5% en peso en butanol) (3,2 g) de 2,6-lutidina (3,7 g, 31 mmol) y NaIO₄ (13,6 g, 63 mmol). La mezcla de reacción se agita 1 h a temperatura ambiente. Después de añadir AcOEt y una disolución de NaCl saturada, el sólido se filtra, el filtrado se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución de NaCl saturada, se seca sobre MgSO₄ y se concentra bajo vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice utilizando el eluyente CH₂Cl₂ (100). Se obtiene el producto intermedio **193** (4,2 g) en forma de un aceite incoloro.

25 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,40 (s 1H), 7,81 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 1,50 (s, 6H), 1,35 (m, 9H)
IR (cm⁻¹): 3350, 1688/1693

Producto intermedio 200:

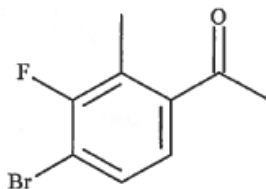


Producto intermedio 195: 1-bromo-2-fluor-4-yodo-3-metilbenceno

Obtenido a partir de una 3-fluor-2-metilanilina comercial de acuerdo con el protocolo descrito para producto intermedio **155** (protocolo VI).

Producto intermedio 196:

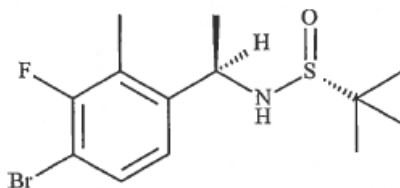
- 5 Obtenido a partir del producto intermedio **195** de acuerdo con el protocolo X.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,45 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)
IR (cm⁻¹): 1684



196

Producto intermedio 197:

- 10 Obtenido mediante reacción del producto intermedio **196** y (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida de acuerdo con el protocolo XIIIb.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,30 (d, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,20 (s, 9H), 3,30 (m, 1H)
IR (cm⁻¹): 3378, 3290, 1620



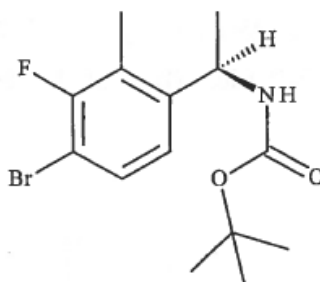
197

- 15 **Producto intermedio 200:**

Obtenido a partir del producto intermedio **197** de acuerdo con el protocolo XV.

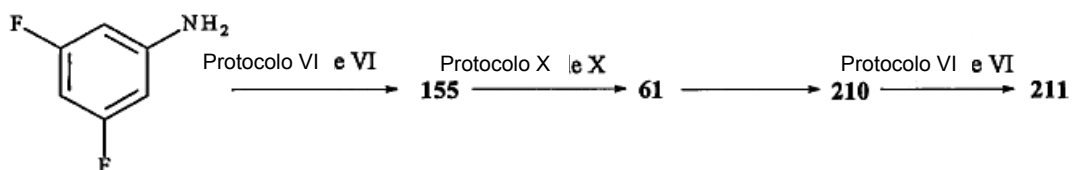
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50 (2m, 2H), 7,10 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,25 (d, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,25 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3373, 1681

- 20 **Exceso enantiomérico > 99%**



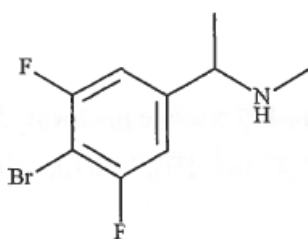
200

Producto intermedio 211:

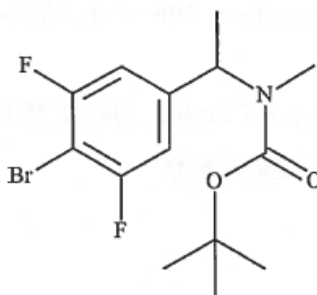
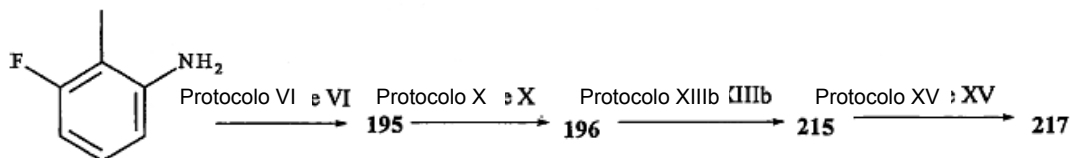


Producto intermedio 210:

- A una mezcla de $\text{TiO}(\text{Pr})_4$ (16 ml, 54 mmol) en etanol (70 ml) se le añaden NEt_3 (7,7 ml, 55,3 mmol), clorhidrato de metilamina (3,7 g, 54,8 mmol) y el producto intermedio **61** (7 g, 27,8 mmol). El medio se agita a temperatura ambiente durante 40 horas y después se añade NaBH_4 (1,56 g, 41,4 mmol) en porciones. Después de 20 horas de agitación, la mezcla de reacción se vierte con precaución sobre una disolución acuosa de NH_4OH 2N, el precipitado resultante se filtra y se enjuaga con cloruro de metileno. El filtrado se decanta, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa de HCl 2N y la fase ácida se lleva a un pH básico con una disolución de sosa al 20%. El producto se extrae con cloruro de metileno, la fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , y la evaporación bajo presión reducida conduce a la obtención de un aceite, que se purifica sobre gel de sílice utilizando un gradiente de elución de cloruro de metileno/etanol de 100/0 a 95/5. Se aísla el producto intermedio **210** en forma de un aceite (1,5 g).
- RMN ^1H** (400 MHz; DMSO-d_6): δ 7,25 (d, 2H), 3,6 (q, 1H), 2,5-2,15 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,20 (d, 3H)
IR (cm^{-1}): 3280-3360

**210***Producto intermedio 211:*

- Obtenido mediante protección del producto intermedio **210** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158** (protocolo VI).
- RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,12 (m, 2H), 5,20 (s amplio, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,39 (s amplio, 9H)
IR (cm^{-1}): 1686

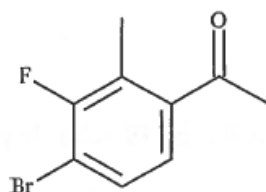
**211**20 *Producto intermedio 217:**Producto intermedio 195: 1-bromo-2-fluor-4-yodo-3-metilbenceno*

Obtenido a partir de una 3-fluoro-2-metanilina comercial de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **155** (protocolo VI).

25 *Producto intermedio 196:*

Obtenido a partir del producto intermedio **195** de acuerdo con el protocolo X.

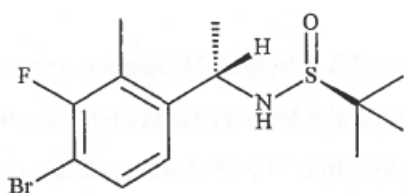
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,45 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)
IR (cm^{-1}): 1684

**196**

Producto intermedio 215:

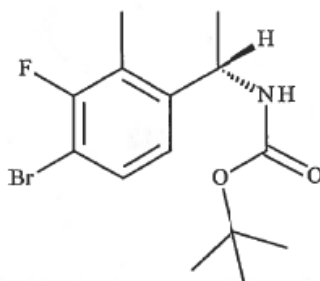
Obtenido mediante reacción del producto intermedio **196** y (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida de acuerdo con el protocolo XIIIb.

- 5 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,70 (d, 1H), 4,55 (quint, 1H), 2,25 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)
IR (cm⁻¹): 3353, 3298, 1121

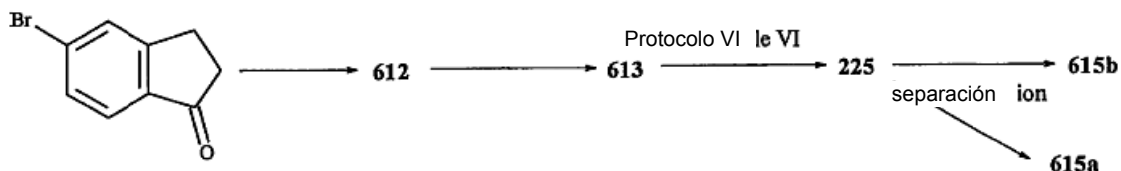
**215**

Producto intermedio 217:

- 10 Obtenido a partir del producto intermedio **215** de acuerdo con el protocolo XV.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50 (t y m, 2H), 7,10 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,25 (d, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,25 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3373, 1681
Exceso enantiomérico > 99%

**217**

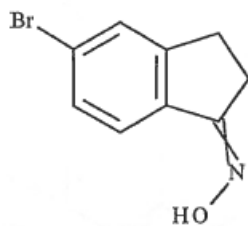
- 15 **Productos intermedios 615a y 615b:**



Producto intermedio 612:

- 20 A una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona comercial (5 g, 23 mmol) en etanol (47 ml) se le añaden sucesivamente clorhidrato de hidroxilamina (3,1 g, 44 mmol) y piridina (9,5 ml). La mezcla de reacción se agita 8 horas a 80°C. La piridina se evapora bajo vacío, el residuo se recoge en agua y después se extrae con cloruro de metileno. Después de secar la fase orgánica sobre MgSO₄ y concentrarla, se obtiene el producto intermedio **612** en forma de un sólido (5,13 g), que se utiliza en la siguiente etapa sin tratamiento adicional.

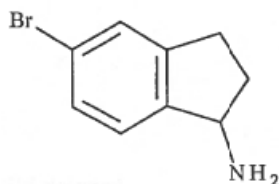
RMN ¹H (300 MHz; DMSO-d₆): δ 11,0 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (2d, 2H), 3,0-2,8 (2m, 4H)
IR (cm⁻¹): 3100

**612**Producto intermedio 613:

Una mezcla de 612 (0,5 g, 2,2 mmol) de MoO₃ (0,42 g, 2,9 mmol) en metanol (22 ml) se trata a 0°C con precaución con NaBH₄ (0,84 g, 2,2 mmol) manteniendo una temperatura inferior a 36°C. El medio de reacción se agita 1 hora a 0°C y después a temperatura ambiente 18 horas, antes de concentrarlo bajo vacío. El residuo se recoge con precaución en una disolución acuosa de HCl 1N y acetato de etilo, las sales se filtran y el filtrado se decanta. La fase acuosa se basicifica y después se extrae con cloruro de metileno. Después de secado sobre MgSO₄ y concentración bajo vacío, se obtiene el producto intermedio **613** (0,28 g).

RMN ¹H (300 MHz; DMSO-d₆): δ 7,35 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,15 (t, 1H), 2,85-2,7 (m, 2H), 2,3-1,55 (m, 2H), 2,00 (m, 2H)

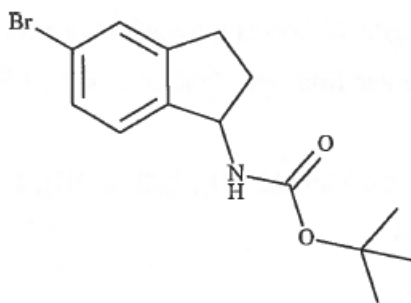
IR (cm⁻¹): 3400-3300

**613**Producto intermedio 225:

Obtenido mediante protección del producto intermedio **613** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158 (protocolo VI)**.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,36 (s amplio, 1H), 7,33 (d amplio, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,12 (quad, 1H), 4,69 (m, 1H), 2,93 (ddd, 1H), 2,82 (ddd, 1H), 2,57 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,48 (s, 9H)

IR (cm⁻¹): 3316, 1682

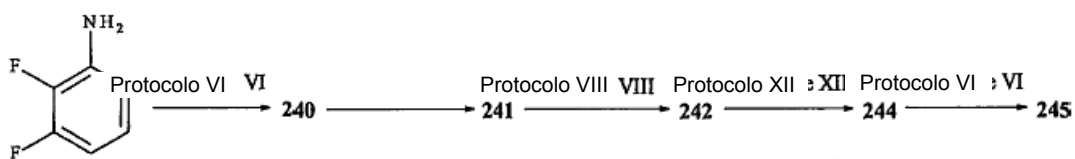
**225**

- 20 El producto intermedio **225** (18 g) se purifica mediante cromatografía de alta presión sobre soporte quirral (columna QuiralPak T101, eluyente iPrOH/CH₃CN 10/90, detección: 275 nm) para obtener los enantiómeros **615a** (9,8 g) y **615b** (7,4 g).

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

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

- 25 Producto intermedio 245:



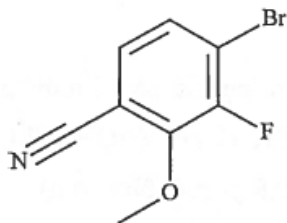
Producto intermedio 240: 4-bromo-2,3-difluorobenzonitrilo

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

5 *Producto intermedio 241:*

Obtenido mediante tratamiento del producto intermedio **240** (0,5 g, 2,3 mmol) en metanol (12 ml) a 0°C en presencia de metilato de sodio (0,25 g, 4,6 mmol). El medio de reacción se agita 72 horas a temperatura ambiente y después se vierte sobre agua. El precipitado se recoge sobre fritas y se seca bajo vacío. Se obtiene el producto intermedio **241** (0,3 g).

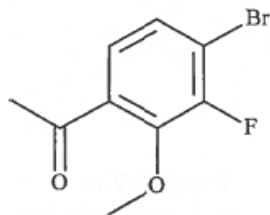
10 **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,30 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,16 (s, 3H)
IR (cm⁻¹): 3091, 2233, 1674
GC-EI (70 eV): M⁺. = 229



241

Producto intermedio 242:

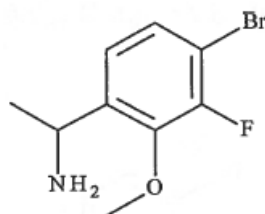
15 Obtenido a partir del producto intermedio **241** de acuerdo con el protocolo VIII.
RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆): δ 7,52 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).
IR (cm⁻¹): 1681



242

Producto intermedio 244:

20 Obtenido a partir del producto intermedio **242** de acuerdo con el protocolo XII.
RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆): 8,45 (s, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,60 (quad, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3170-2400

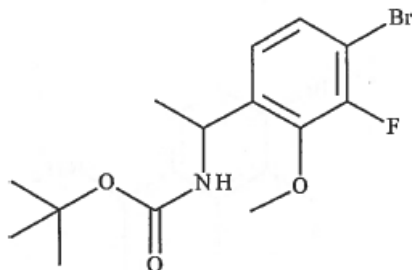
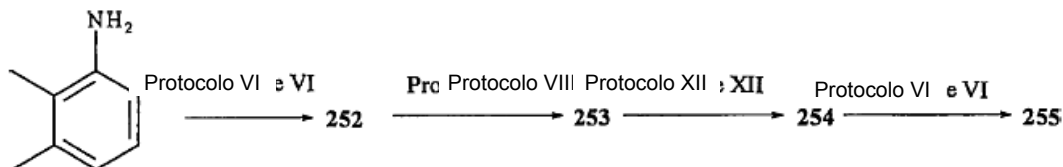


244

Producto intermedio 245:

Obtenido mediante protección del producto intermedio **244** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158 (protocolo VI)**.

- 5 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,47 (d amplio, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,25 (d, 3H)
RMN ¹⁹F: -125

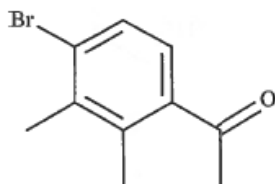
**245***Producto intermedio 255:*10 *Producto intermedio 252:*

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

Producto intermedio 253:

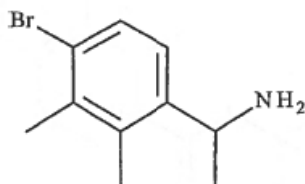
Obtenido a partir del producto intermedio **252** de acuerdo con el **protocolo VIII**.

- 15 **RMN ¹H** (300 MHz; DMSO-d₆): δ 7,55 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)
IR (cm⁻¹): 1684

**253***Producto intermedio 254:*

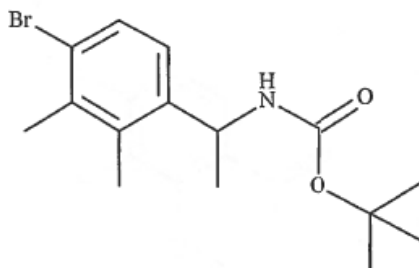
Obtenido a partir del producto intermedio 253 de acuerdo con el protocolo XII.

- 20 **RMN ¹H** (400 MHz; DMSO-d₆): 8,45 (s, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,60 (quad, 1H), 2,4-2,3 (2s, 6H), 1,45 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3200, 2430

**254***Producto intermedio 255:*

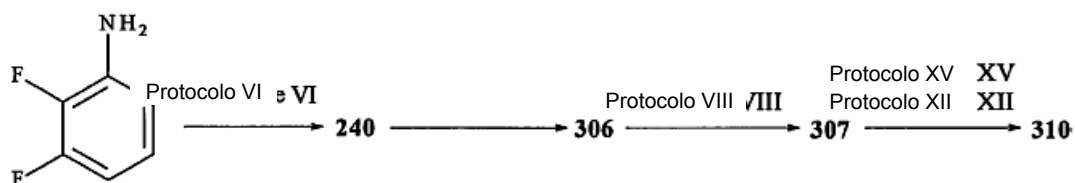
Obtenido mediante protección del producto intermedio **254** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158** (**protocolo VI**).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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**

5

Producto intermedio 310:



Producto intermedio 240: 4-bromo-2,3-difluorobenzonitrilo

10

Obtenido a partir de una 2,3-difluoroanilina comercial de acuerdo con el protocolo descrito para la preparación del producto intermedio **156** (**protocolo VI**).

Producto intermedio 306: 4-bromo-2-etoxi-3-fluorobenzonitrilo

Obtenido mediante tratamiento del producto intermedio **240** (0,5 g, 2,3 mmol) en etanol (12 ml) a 0°C en presencia de etilato de sodio (0,31 g, 4,6 mmol). El medio de reacción se agita 72 horas a temperatura ambiente y después se vierte sobre agua. El precipitado se recoge sobre fritta y se seca bajo vacío.

15

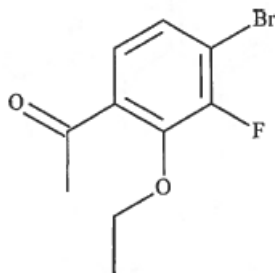
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,60 (s, 2H), 4,35 (q, 2H), 1,35 (t, 3H)
IR (cm⁻¹): 3085, 2237

Producto intermedio 307:

Obtenido a partir del producto intermedio **306** de acuerdo con el **protocolo VIII**.

20

RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): δ 7,33 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 4,26 (quad, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,45 (t, 3H)
IR (cm⁻¹): 1685

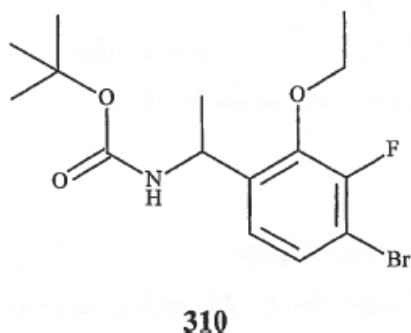
**307**

Producto intermedio 310:

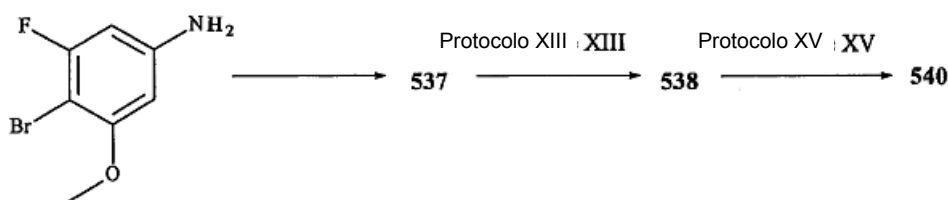
Obtenido a partir del producto intermedio **307** de acuerdo con el **protocolo XV**, producto intermedio **307** que se convierte previamente en amina (no aislada) de acuerdo con el **protocolo XII**.

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,45 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 1,35 (m, 12H), 1,20 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3480-3280, 1694

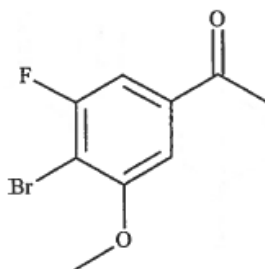


Producto intermedio 540:



Producto intermedio 537:

- 5 Obtenido a partir de 4-bromo-3-fluor-5-metoxianilina, preparada por bromación de 3-fluor-5-metoxianilina, de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **117**.
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,55 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,60 (s, 3H)
IR (cm⁻¹): 1682, 1229



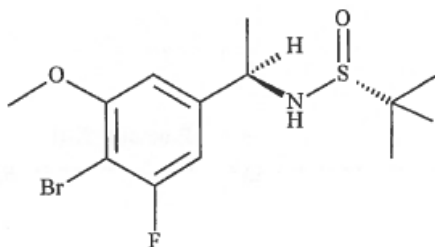
537

- 10 *Producto intermedio 538:*

Obtenido mediante reacción del producto intermedio **537** y (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida de acuerdo con el **protocolo XIII**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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)

- 15 **IR (cm⁻¹)**: 3265, 1058

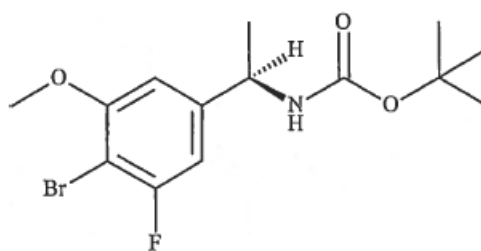


538

Producto intermedio 540:

Obtenido a partir del producto intermedio **538** de acuerdo con el **protocolo XV**.

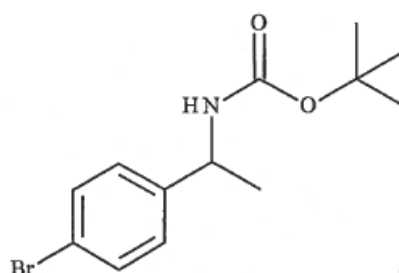
- 20 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,40 (d, 1H), 6,92 (s amplio, 1H), 6,88 (dd, 1H), 4,6 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,35 (s amplio, 9H), 1,3 (d, 3H)
Pureza óptica: > 99%

**540**

Producto intermedio 589:

Obtenido mediante protección de 1-(4-bromofenil)etanoamina comercial de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158 (protocolo VI)**.

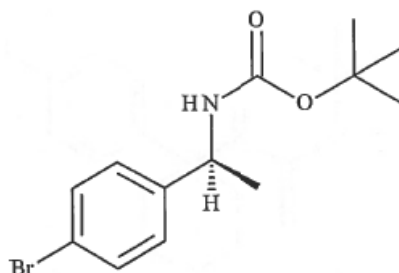
- 5 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50(d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,60 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3373, 1681

**589**

Producto intermedio 594:

- 10 Obtenido mediante protección de (1S)-1-(4-bromofenil)etanoamina comercial de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158 (protocolo VI)**.

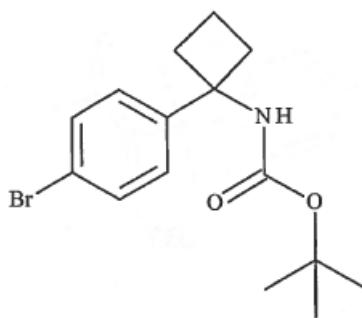
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,60 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3373, 1681

**594**

Producto intermedio 608:

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

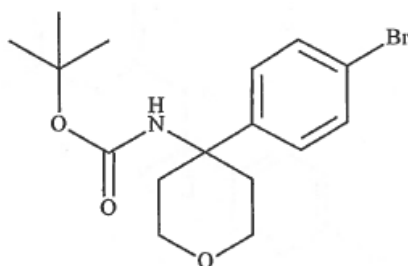
RMN ¹H (300 MHz; DMSO-d₆): δ 7,65 (m, 1H); 7,50-7,30 (dd, 4H); 2,35 (m, 4H) 2,00-1,75 (m, 2H); 1,30 (m, 9H)
IR (cm⁻¹): 3346, 1683

**608**

Producto intermedio 623:

Obtenido a partir de (4-bromofenil)acetnitrilo de acuerdo con el **protocolo V** en presencia de 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano en la primera etapa.

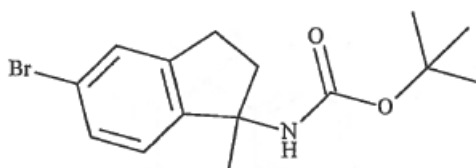
- 5 **RMN ¹H** (300 MHz; DMSO-d₆): δ 7,50 (d, 2H); 7,30 (d, 2H); 3,75-3,55 (m, 4H); 2,20 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,30 (s amplio, 9H)
IR (cm⁻¹): 3255-3135, 1692

**623**

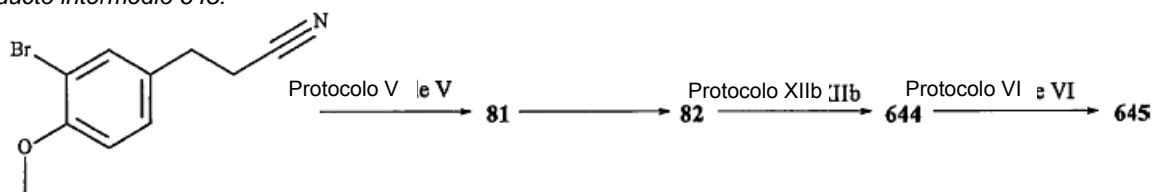
Producto intermedio 633:

- 10 Obtenido a partir de una 5-bromoindeno-1-ona comercial de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el producto intermedio **87**.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31 (d y s, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,38 (s, 9H)
IR (cm⁻¹): 3347, 1694

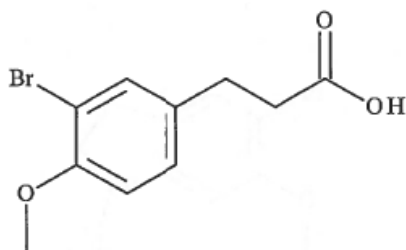
**633**

- 15 **Producto intermedio 645:**



Producto intermedio 81:

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

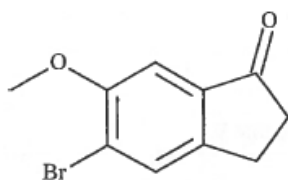
**81**

Producto intermedio 82:

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

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

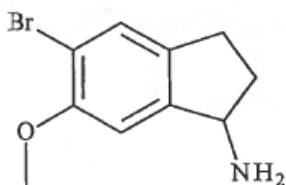
10 **IR (cm^{-1})**: 1698

**82**

Producto intermedio 644:

Obtenido a partir del producto intermedio **82** de acuerdo con el **protocolo XIIb**.

15 **RMN ^1H** (300 MHz; 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).

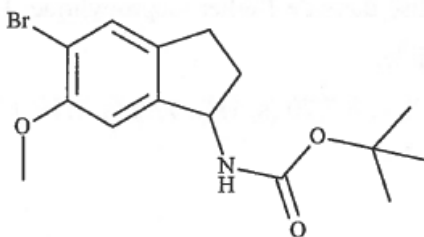
**644**

Producto intermedio 645:

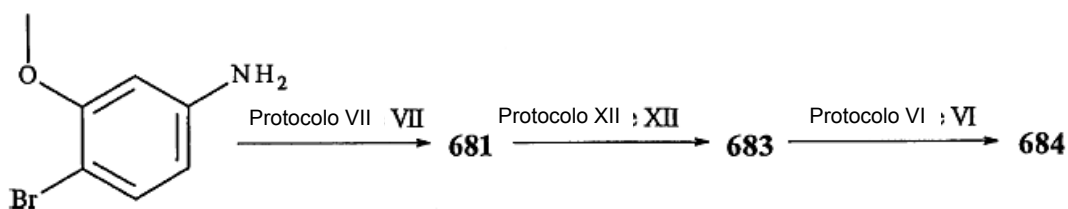
Obtenido mediante protección del producto intermedio **644** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158 (protocolo VI)**.

20 **RMN ^1H** (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,35 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,9-2,6 (2m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,45 (s, 9H)

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

**645**

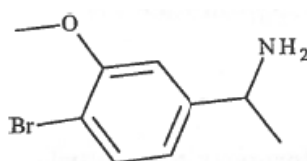
Producto intermedio 684:



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

Producto intermedio 683:

- 5 Obtenido a partir del producto intermedio **681** de acuerdo con el **protocolo XII**.
RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): 7,40 (d, 1H), 7,15 (d, 1H); 6,90 (dd, 1H), 4,00 (quad, 1H); 3,85 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,20 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3750, 3000



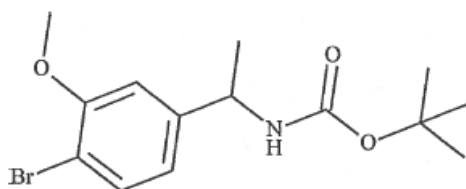
683

10 *Producto intermedio 684:*

Obtenido mediante protección del producto intermedio **683** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158** (**protocolo VI**).

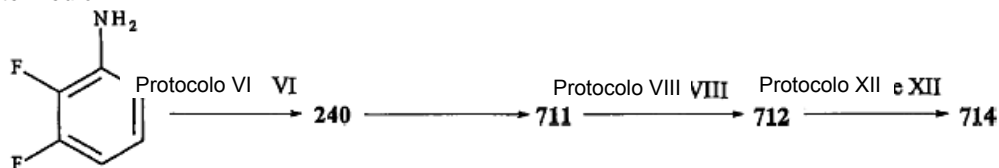
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 4,60 (quint, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,38 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)

15 **IR (cm⁻¹)**: 3286, 1690



684

Producto intermedio 714:



Producto intermedio 240: 4-bromo-2,3-difluorobenzonitrilo

- 20 Obtenido a partir de una 2,3-difluoroanilina comercial de acuerdo con el protocolo descrito para la preparación del producto intermedio **156** (**protocolo VI**).

Producto intermedio 711: 4-bromo-3-fluor-2-(2-metilpropoxi)benzonitrilo

- 25 Obtenido a partir del producto intermedio **240** (5 g, 23 mmol) e isobutanol (2,1 ml, 23 mmol) en DMF (100 ml) a 0°C en presencia de hidruro de sodio al 60% en aceite (0,92 g). El medio de reacción se agita 72 horas a temperatura ambiente, después se vierte sobre agua y se extrae mediante éter etílico. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y después se concentra. El residuo se purifica sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/cloruro de metileno de 70/30 a 0/100). Se obtiene el producto intermedio **711** (4,1 g).

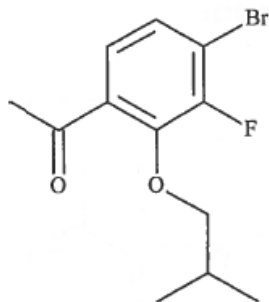
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,60 (s, 1H), 4,10 (d, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,00 (d, 6H)

IR (cm⁻¹): 2240
GC-EI (70 eV): M+ = 271

Producto intermedio 712:

Obtenido a partir del producto intermedio **711** de acuerdo con el **protocolo VIII**.

- 5 **RMN ¹H** (400 MHz; DMSO-d₆): δ 7,50 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H), 3,90 (d, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,00 (d, 6H)
IR (cm⁻¹): 1686

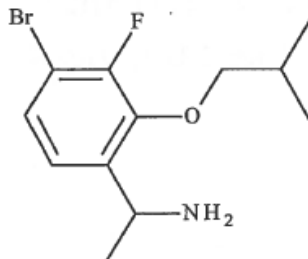


712

Producto intermedio 714:

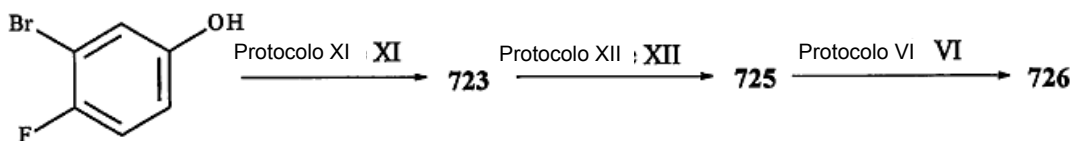
Obtenido a partir del producto intermedio **712** de acuerdo con el **protocolo XII**.

- 10 **RMN ¹H** (400 MHz; DMSO-d₆): 8,70 (s amplio, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,60 (quad, 1H), 4,0-3,8 (2dd, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,50 (d, 3H), 1,00 (d, 6H)
RMN ¹⁹F: -123 (1F)
IR (cm⁻¹): 3154, 2000



714

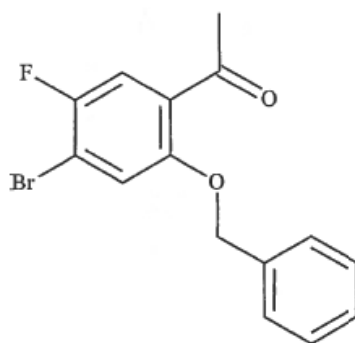
- 15 *Producto intermedio 726:*



Producto intermedio 723:

Obtenido a partir de un 3-bromo-4-fluorofenol comercial de acuerdo con el **protocolo XI**.

- 20 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,68 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,44 (t, 2H), 7,38 (t, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,51 (s, 3H)
RMN ¹⁹F: -117,49 (1F)
IR (cm⁻¹): 1662



723

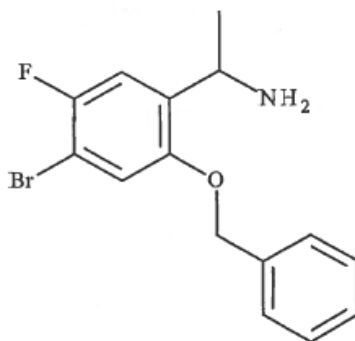
Producto intermedio 725:

Obtenido a partir del producto intermedio **723** de acuerdo con el **protocolo XII**.

5 **RMN ¹H** (300/400 MHz: DMSO-d₆): 7,46 (d, 1H), 7,5-7,35 (m, 5H), 7,31 (d, 1H), 5,15 (2d, 2H), 4,26 (quad, 1H), 1,85 (s amplio, 2H), 1,19 (d, 3H)

RMN ¹⁹F: -117,8 (dd, 1F)

IR (cm⁻¹): 3154, 2000.



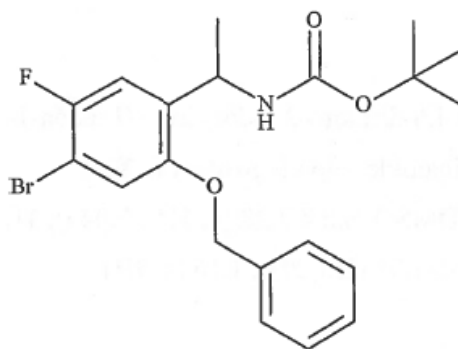
725

Producto intermedio 726:

10 Obtenido mediante protección del producto intermedio **725** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158 (protocolo VI)**.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,40 (m y d, 6H), 7,25 (d, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,95 (m, 1H), 1,35 (s amplio, 9H), 1,25 (d, 3H)

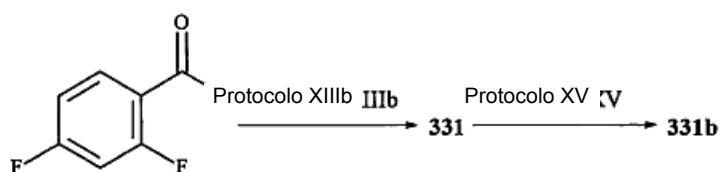
IR (cm⁻¹): 3303, 1675



726

15

Producto intermedio 331b:

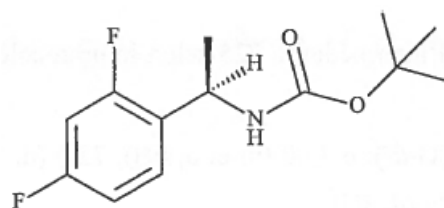


La síntesis del producto intermedio **331** se describe en el **protocolo XIIIb**.

Producto intermedio 331b:

Obtenido a partir del producto intermedio **331** de acuerdo con el **protocolo XV**.

- 5 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,46 (d amplio, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 1,34 (s amplio, 9H), 1,27 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3373, 1678
Exceso enantiomérico > 99%



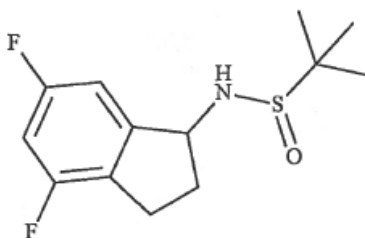
331b

- 10 *Producto intermedio 234:*

Obtenido mediante reacción de una 4,6-difluor-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona comercial y (+/-)-2-metil-2-propanosulfonamida de acuerdo con el **protocolo XIII**.

RMN ¹H (400/500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,28 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 5,90 (d, 1H), 4,78 (quad, 1H), 2,9-2,7 (2m, 2H), 2,45-1,98 (2m, 2H), 1,16 (s, 9H)

- 15 **IR (cm⁻¹):** 3246



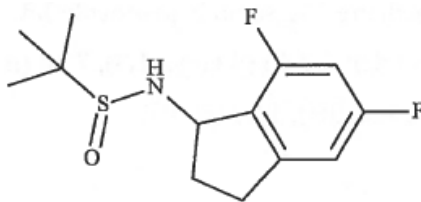
234

Producto intermedio 260:

Obtenido mediante reacción de una 5,7-difluor-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona comercial y (+/-)-2-metil-2-propanosulfonamida de acuerdo con el **protocolo XIII**.

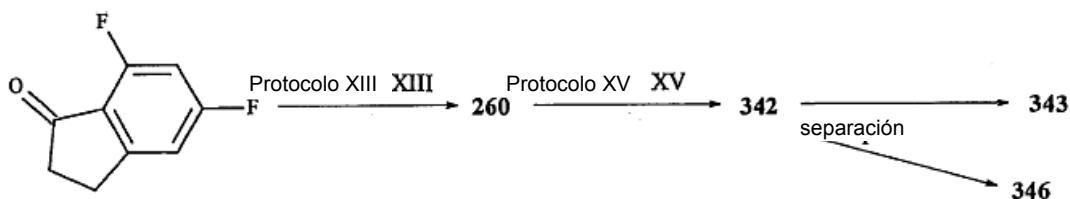
- 20 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6,98 (m, 2H), 5,64 (d, 1H), 4,89 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,07 (s, 9H)

IR (cm⁻¹): 3209, 1048



260

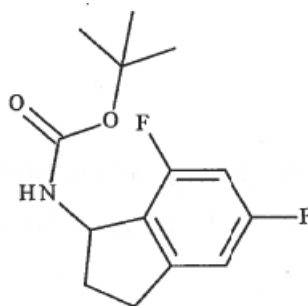
Productos intermedios 343 y 346:



Producto intermedio 342:

Obtenido a partir del producto intermedio **260** de acuerdo con el **protocolo XV**.

5 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,26 (d, 1H), 6,95 (m, 2H), 5,16 (quad, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,41 (s, 9H)
IR (cm⁻¹): 3241, 1708-1680



342

10 El producto intermedio **342** (7,9 g) se purifica por cromatografía de alta presión sobre soporte quirál (columna QuiralPak IC, eluyente etanol/n-heptano 10/90, detección: 260 nm) para obtener los enantiómeros **343** (3,7 g) y **346** (3,7 g).

Producto intermedio 343:

Pureza óptica (columna QuiralPak IC3: 3 μm, 4,6 x 250 mm, eluyente etanol/n-heptano 10/90, detección: 210 nm): > 99%, producto intermedio **346** < al 1%

IR (cm⁻¹): 3355, 1680

15 α_D (589 nm) = + 60,7 (c = 0,013 g/ml, EtOH) al 20°C

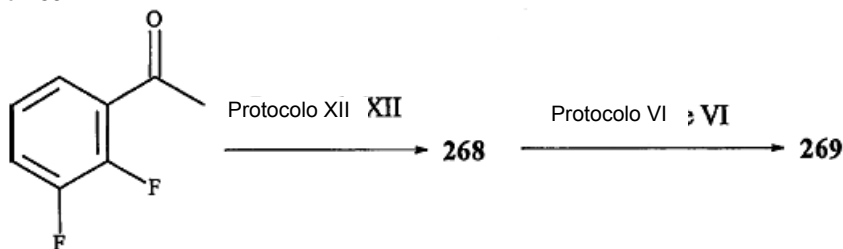
Producto intermedio 346:

Pureza óptica (columna QuiralPak IC3: 3 μm, 4,6 x 250 mm, eluyente etanol/n-heptano 10/90, detección: 210 nm): > 99%, producto intermedio **343** < al 1%

IR (cm⁻¹): 3354, 1678

20 α_D (589 nm) = - 60,7 (c = 0,013 g/ml, EtOH) al 20°C

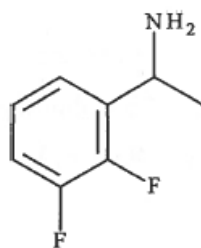
Producto intermedio 269:



Producto intermedio 268:

Obtenido a partir de una 1-(2,3-difluorofenil)etanona comercial de acuerdo con el **protocolo XII**.

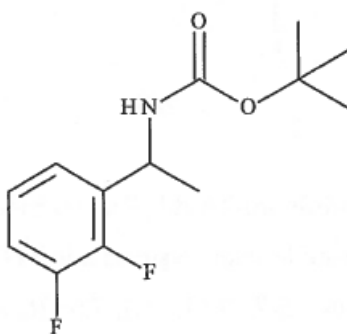
25 **RMN ¹H** (400 MHz; DMSO-*d*₆): 7,40 (ddd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,30 (quad, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,25 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3750, 3000.

**268**

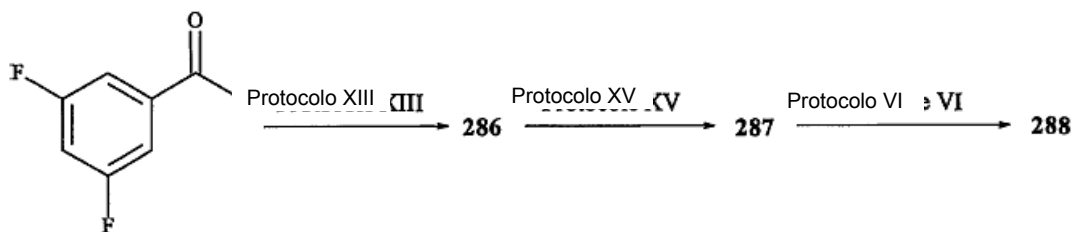
Producto intermedio 269:

Obtenido mediante protección del producto intermedio **268** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158 (protocolo VI)**.

- 5 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,53 (d, 1H), 7,20 (m, 3H), 4,90 (m, 1H), 1,35 (m, 9H), 1,30 (d, 3H), IR (cm⁻¹): 3377, 1681
RMN ¹⁹F: -140, -146
GC-EI (70 eV): 257,1

**269**

- 10 *Producto intermedio 288:*

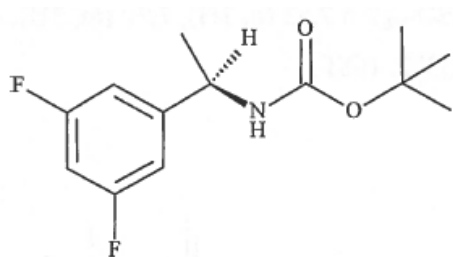


Las preparaciones respectivas de los productos intermedios **286** y **287** se describen en los **protocolos XIII** y **XV**.

Producto intermedio 288:

- 15 Obtenido mediante protección del producto intermedio **287** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158 (protocolo VI)**.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,42 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3369, 1682
 α_D (589 nm) = 58,22 (c = 0,0087 g/ml, metanol) a 20°C

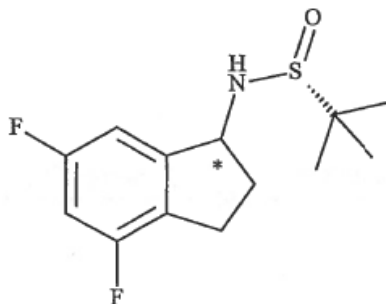


288

Producto intermedio 317:

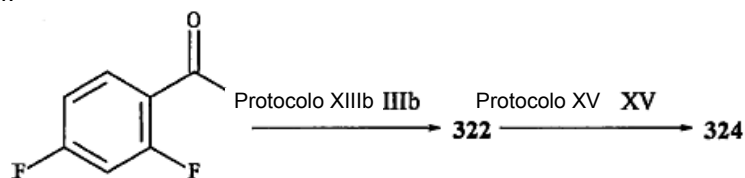
Obtenido por reacción de una 4,6-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona comercial y (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida de acuerdo con el **protocolo XIIIb**.

- 5 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,29 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 5,91 (d, 1H), 4,79 (m, 1H), 2,9-2,7 (m, 2H), 2,45-1,99 (m, 2H), 1,15 (s, 9H)
IR (cm⁻¹): 3207



317

Producto intermedio 324:

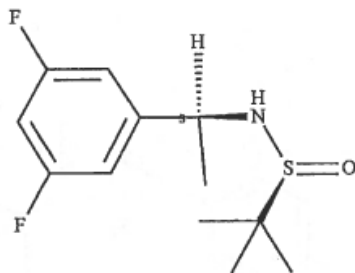


10

Producto intermedio 322:

Obtenido mediante reacción de una 3,5-difluoroacetofenona comercial y (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida de acuerdo con el **protocolo XIIIb**.

- 15 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): 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)
IR (cm⁻¹): 3125, 1624, 1598, 1117, 853, 699



322

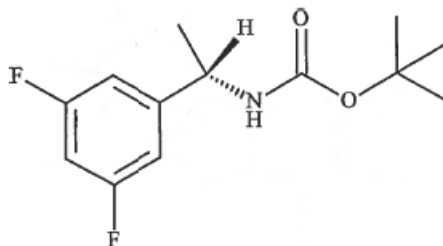
Producto intermedio 324:

Obtenido a partir del producto intermedio **322** de acuerdo con el **protocolo XV**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,40 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 1,35 (s amplio, 9H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3364, 1683

5 **Exceso enantiomérico** > 99%



324

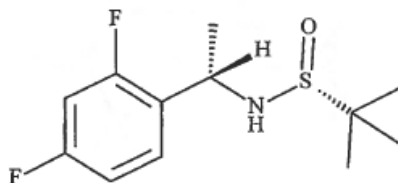
Producto intermedio 334:

Obtenido mediante reacción de una 1-(2,4-difluorofenil)etanona comercial y (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida y después reducción con L-selectrida (1M en THF) de acuerdo con el **protocolo XIII**.

10 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 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 (cm⁻¹): 3214

RMN ¹⁹F: -111, -114 (2m)



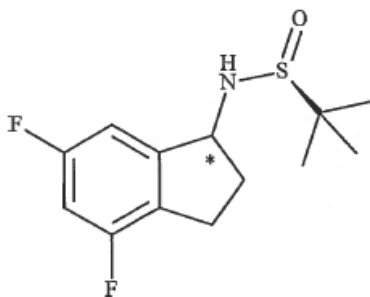
334

15 *Producto intermedio 337:*

Obtenido mediante reacción de una 4,6-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona comercial y (*S*)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida de acuerdo con el **protocolo XIIIb**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,3 (dd, 1H), 7,05 (td, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,80 (quad, 1H), 2,9-2,7 (m, 2H), 2,45-2,0 (m, 2H), 1,15 (s, 9H)

20 **IR (cm⁻¹):** 3207



337

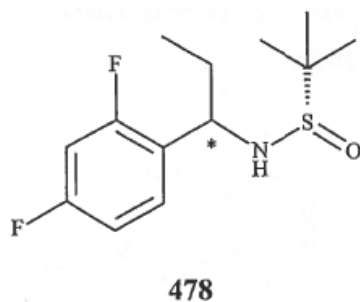
Producto intermedio 478:

Obtenido a partir de *N*-[(2,4-difluorofenil)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfonamida (precursor del producto intermedio **334** antes de la reducción) y EtMgCl de acuerdo con el **protocolo XIV**.

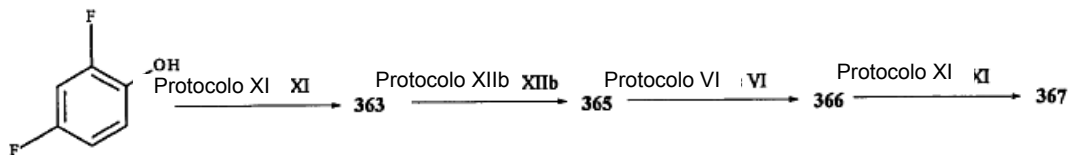
25 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,49 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 5,44 (d, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,07 (s, 9H), 0,81 (s, 3H)

RMN ¹⁹F: -112,2, -115,4

IR (cm⁻¹): 3205, 1049



Producto intermedio 367:

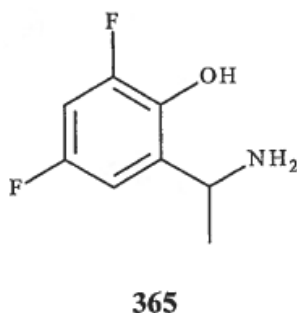


La preparación del producto intermedio **363** se describe en el **protocolo XI**.

5 *Producto intermedio 365:*

Obtenido a partir del producto intermedio **363** de acuerdo con el **protocolo XIIb**.

RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆): 7,00 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,00-5,0 (m, 3H), 4,20 (quad, 1H), 1,30 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3300-2000

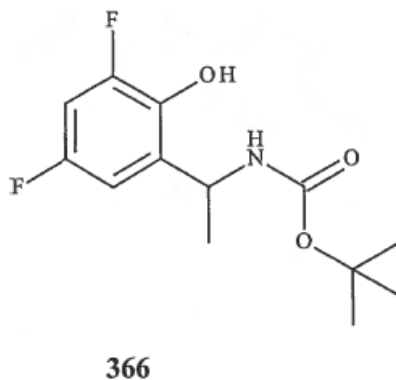


10 *Producto intermedio 366:*

Obtenido mediante protección del producto intermedio **365** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158** (**protocolo VI**).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,40 (m, 1H), 7,35 (d 1, 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)

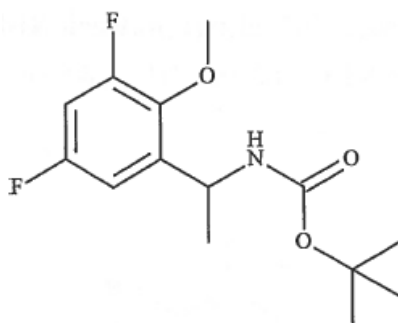
15 **IR (cm⁻¹):** 3500, 2600, 1690, 1672.



Producto intermedio 367:

Obtenido a partir del producto intermedio **366** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **384** (**protocolo XI**).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 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 (cm⁻¹): 3368, 1681



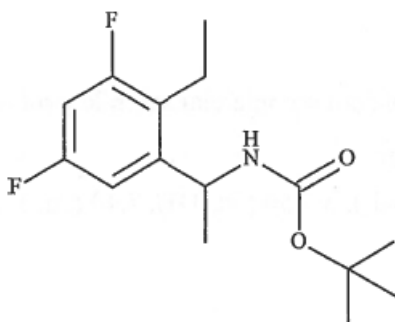
367

5 *Producto intermedio 430:*

Obtenido a partir del producto intermedio **366** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **562** (**protocolo XXI**).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 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)

10 **IR (cm⁻¹):** 3380, 1671



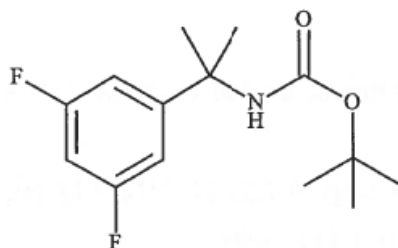
430

Producto intermedio 378:

Obtenido a partir de un 3,5-difluorobenzonitrilo comercial de acuerdo con el **protocolo VI**.

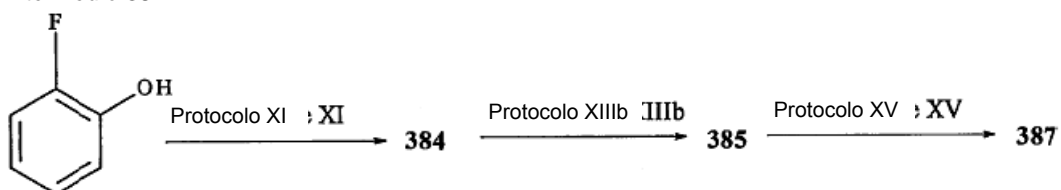
RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆): δ 7,28 (m, 1H); 7,00 (m, 1H); 6,98 (m, 2H); 1,48 (s, 6H); 1,30 (m, 9H)

15 **IR (cm⁻¹):** 3314; 1685; 1523



378

Producto intermedio 387:

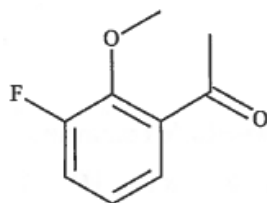


Producto intermedio 384:

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

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,20 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)

5 **IR (cm⁻¹):** 1685

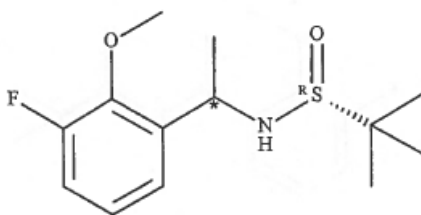
**384***Producto intermedio 385:*

Obtenido mediante reacción del producto intermedio **384** y (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida de acuerdo con el **protocolo XIIIb**.

10 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 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 ¹⁹F: -130,0

IR (cm⁻¹): 3500, 3000, 1056

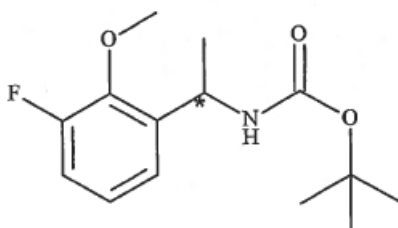
**385**15 *Producto intermedio 387:*

Obtenido a partir del producto intermedio **385** de acuerdo con el **protocolo XV**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,42 (d amplio, 1H), 7,16 (d amplio, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,25 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3346, 1695

20 **Exceso enantiomérico > 99%**

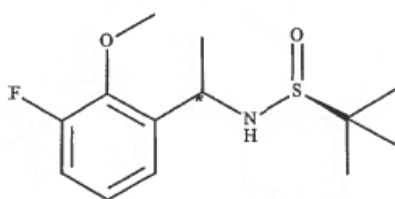
**387***Producto intermedio 739:**Producto intermedio 737:*

Obtenido mediante reacción del producto intermedio **384** y (*S*)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida de acuerdo con el **protocolo XIIIb**.

25 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 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 ¹⁹F: -130,02

IR (cm⁻¹): 3219, 1050.



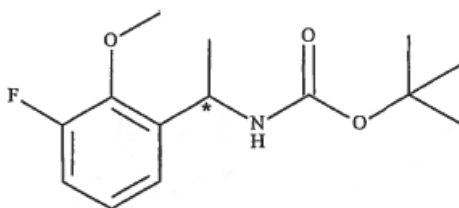
737

Producto intermedio 739:

Obtenido a partir del producto intermedio **737** de acuerdo con el **protocolo XV**.

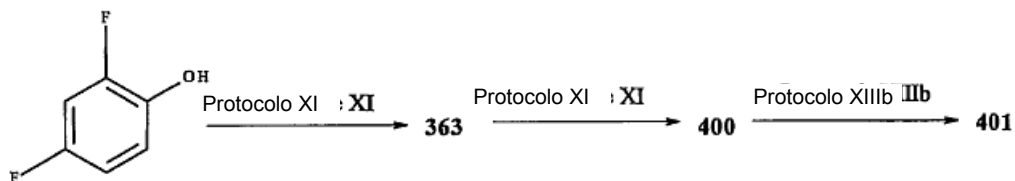
5 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,2-7,0 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 4,98 (quint, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3353, 1697



739

Producto intermedio 401:



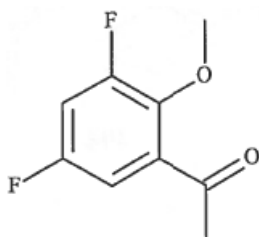
10 La preparación del producto intermedio **363** se describe en el **protocolo XI**.

Producto intermedio 400:

Obtenido a partir del producto intermedio **363** de acuerdo con el **protocolo XI**, en presencia de yoduro de metilo en la última etapa.

15 **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,20 (ddd, 1H), 7,00 (ddd, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,65 (s, 3H)

IR (cm⁻¹): 1674



400

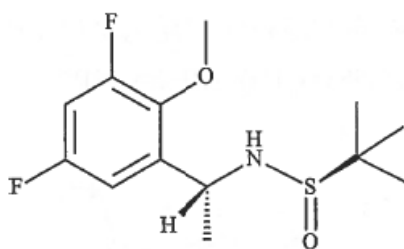
Producto intermedio 401:

Obtenido mediante reacción del producto intermedio **400** y (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida de acuerdo con el **protocolo XIIIb**.

20 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁻¹): 3150

Pureza diastereoisomérica: de > 99%

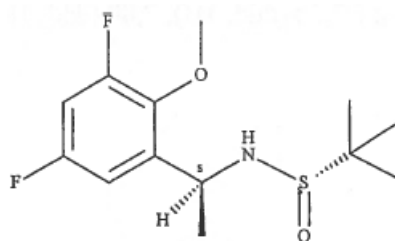


401

Producto intermedio 404:

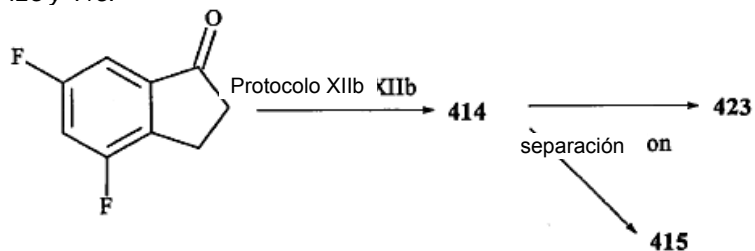
Obtenido mediante reacción del producto intermedio 400 y (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida y después reducción con L-selectrida (1M en THF) de acuerdo con el **protocolo XIII**.

- 5 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁻¹): 3260



404

Productos intermedios 423 y 415:

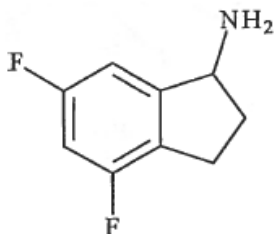


10

Producto intermedio 414:

Obtenido a partir de una 4,6-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona comercial de acuerdo con el **protocolo XIIIb**.

- 15 **RMN ¹H** (400 MHz; DMSO-d₆): 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⁻¹): 3450-2440



414

El producto intermedio **414** (11 g) se purifica mediante cromatografía de alta presión sobre soporte quiral (columna QuiralPak T304, eluyente acetonitrilo : 100: detección 260 nm) para obtener los enantiómeros **415** (5,2 g) y **423** (5,5 g).

20 *Producto intermedio 415:*

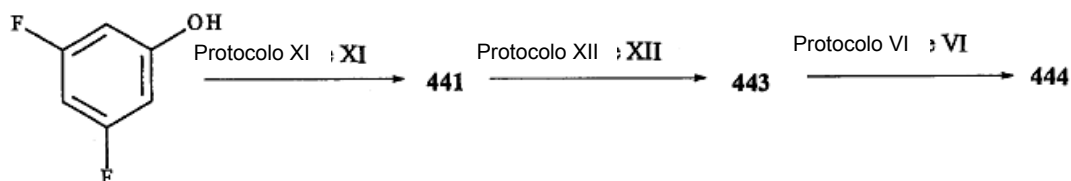
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 7,00 (td, 1H), 6,80 (dd, 1H), 5,00 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,40 (s, 9H)

Pureza óptica (SFC: columna Kromasil-3-amy coat 3 μM 4,6 x 250 mm; CO₂ / (etanol/dietilamina: 100/0,5): 80/20; detección: 260 nm): > 99%, producto intermedio **423** < al 1%

5 *Producto intermedio 423:*

Pureza óptica (SFC: columna Kromasil-3-amy coat 3 μM 4,6 x 250 mm; CO₂ / (etanol/dietilamina: 100/0,5): 80/20; detección: 260 nm): > 99%, producto intermedio **415** < al 1%.

Producto intermedio 444:

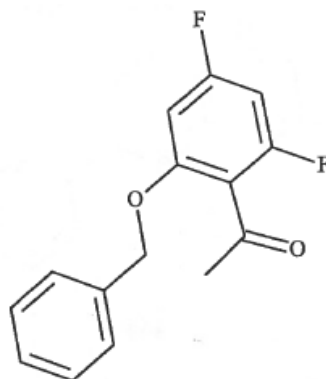


10 *Producto intermedio 441:*

Obtenido a partir de un 3,5-difluorofenol comercial de acuerdo con el **protocolo XI**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁻¹): 1699



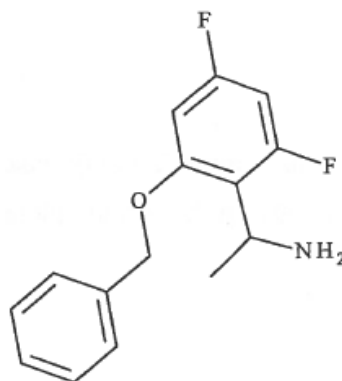
441

15 *Producto intermedio 443:*

Obtenido a partir del producto intermedio **441** de acuerdo con el **protocolo XII**.

RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆): 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 (quad, 1H), 1,50 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3500-2450



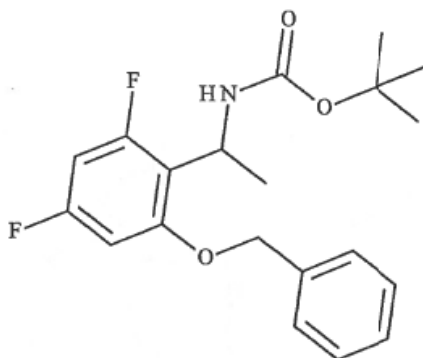
443

20

Producto intermedio 444:

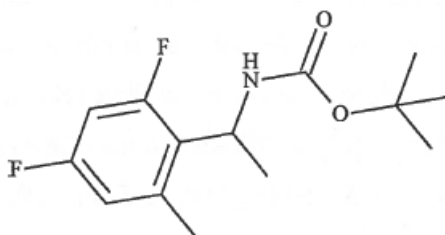
Obtenido mediante protección del producto intermedio **443** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158** (**protocolo VI**).

- 5 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁻¹): 3475, 1709

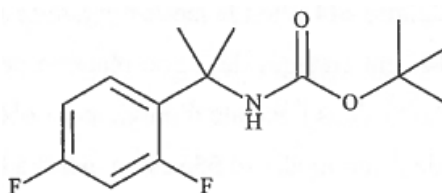
**444***Producto intermedio 558:*

Obtenido a partir del producto intermedio **444** de acuerdo con el siguiente modo de proceder:

- 10 6,3 g del producto intermedio **444** se someten a una reacción de desbencilación en presencia de un 10% en masa de Pd/C 10% en acetato de etilo para obtener 4,5 g del producto intermedio fenólico **556**. Los 4,5 g del producto intermedio **556** conducen al producto intermedio **557** (5,2 g de triflato) (cromatografía de resolución rápida sobre SiO₂, gradiente ciclohexano/cloruro de metileno 10/90 al 100% de cloruro de metileno). El producto intermedio **557** (4,3 g) se transforma en el producto intermedio **558** de acuerdo con el siguiente modo de proceder:
- 15 Una mezcla de **557** (1 g, 2,47 mmol), trimetil-boroxina (0,62 g, 5 mmol), K₂CO₃ (1,36 g, 9,8 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) desgasificada con N₂ durante 15 minutos se trata con Pd(PPh₃)₄ (0,57 g, 0,5 mmol). El medio se calienta a reflujo 1 hora. Después de volver a temperatura ambiente, el sólido se filtra y el filtrado se concentra bajo vacío. Se obtiene el producto intermedio **558** (0,55 g) después de purificación sobre sílice, (obtención de 2,4 g de metilo después de cromatografía flash sobre SiO₂, gradiente cloruro de metileno 100% a cloruro de metileno/AcOEt 90/10).
- 20 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,24-6,95 (d amplio y m, 1H), 6,95 (ddd, 1H), 6,86 (d amplio, 1H), 4,85 (quint, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,33-1,19 (2s amplio, 9H)
IR (cm⁻¹): 3468, 1705

**558***Producto intermedio 465:*

- 25 Obtenido a partir de un 2,4-difluorobenzonitrilo comercial de acuerdo con el **protocolo VI**.
RMN ¹H (300 MHz; DMSO-d₆): 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⁻¹): 3410; 1697; 1613; 1160; 848-700.



465

Producto intermedio 484: *N*-[(2,4-difluorofenil)metiliden]-(2*S*)-2-metilpropano-2-sulfonamida

Obtenido mediante reacción de 2,4-difluorobenzaldehído con (*S*)-(-)-2-metilpropano-2-sulfonamida de acuerdo con el protocolo XIV.

5 Producto intermedio 482:

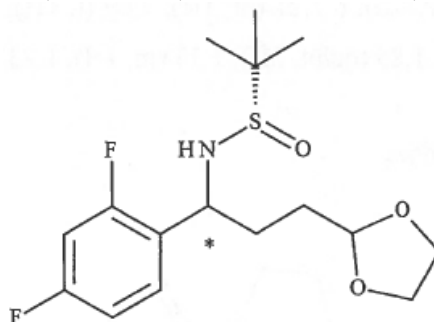
A una solución de *N*-[(2,4-difluorofenil)metiliden]-(2*S*)-2-metilpropano-2-sulfonamida (5,1 g, 20 mmol) en THF (30 ml) enfriado a -60°C se le añade una solución de bromuro de 2-(1,3-dioxolan-2-il)etil-Mg en cloruro de metileno (32 ml) preparado mediante reacción de magnesio (0,42 g) y 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano. La mezcla de reacción se agita a -60°C durante 20 minutos, después se hidroliza a -40°C con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. El medio se decanta en presencia de éter etílico, la fase orgánica se lava con una disolución saturada en NaCl, se seca sobre MgSO₄ y después se concentra. Una cromatografía sobre sílice (eluyente CH₂Cl₂/THF 95/5) conduce a la obtención de 1,7 g del producto intermedio 482 en forma de un aceite.

10

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): 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)

15 **IR (cm⁻¹):** 3230, 1048

Pureza óptica (SFC: columna AD 5 μm 4,6 x 250 mm; CO₂ / MeOH: 90 / 10; detección: 260 nm): > 98,6%



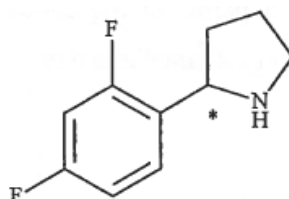
482

Producto intermedio 483:

20 A una solución del producto intermedio 482 (5,2 g, 15 mmol) en una mezcla EtOH/H₂O (50 ml/50 ml) se le añade ácido trifluoroacético (10 ml) y PtO₂ (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 se recoge con agua y se extrae mediante éter etílico. La fase acuosa se lleva a pH básico con una disolución de NaOH 10N. Después de extracción con éter etílico, lavado con una disolución acuosa saturada de NaCl y secado sobre MgSO₄, la evaporación bajo presión reducida conduce a la obtención del producto intermedio 483 (2,2 g).

25 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,59 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,75 (s amplio, NH), 1,72 (quint, 2H), 1,4 (m, 1H), 1,12 (m, 1H)

IR (cm⁻¹): 3286, 1097, 846



483

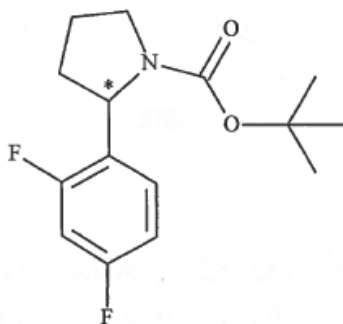
Producto intermedio 484:

Obtenido mediante protección del producto intermedio **483** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158 (protocolo VI)**

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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)

5 **IR (cm⁻¹):** 1687, 1117

Exceso enantiomérico > 99%



484

Producto intermedio 521: N-[(2,4-difluorofenil)metiliden]-(2R)-2-metilpropano-2-sulfonamida

10 Obtenido mediante reacción de 2,4-difluorobenzaldehído con (*R*)-(+)-2-metilpropano-2-sulfonamida de acuerdo con el **protocolo XIV**.

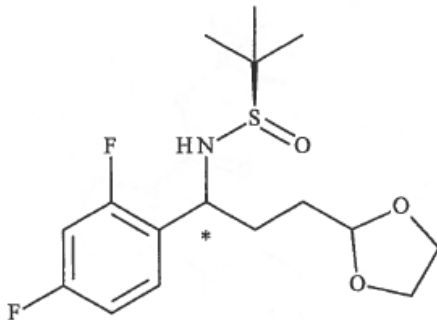
El producto intermedio **520**, inverso óptico del producto intermedio **483**, se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **483** a partir de *N*-[(2,4-difluorofenil)metiliden]-(2*R*)-2-metilpropano-2-sulfonamida a través del producto intermedio **519**.

Producto intermedio 519:

15 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁻¹): 3230, 1047

Pureza óptica (SFC: columna AD 5 μm 4,6 x 250 mm; CO₂/MeOH: 90/10; Detección: 260 nm): > 99%.

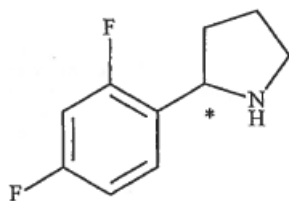


519

20 *Producto intermedio 520:*

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,59 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,75 (s amplio, NH), 1,72 (quint, 2H), 1,4 (m, 1H), 1,12 (m, 1H).

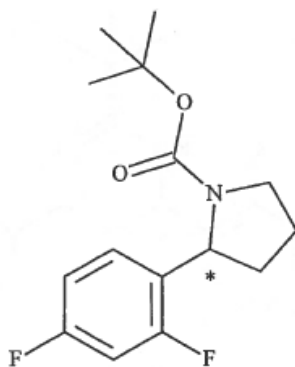
IR (cm⁻¹): 3286, 1097, 846.

**520**

Producto intermedio 521:

Obtenido mediante protección del producto intermedio **520** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158**.

- 5 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 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 (cm⁻¹): 1687

**521**

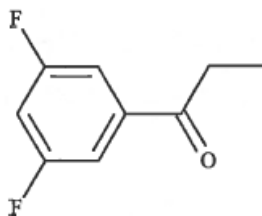
Producto intermedio 492:



10

Producto intermedio 489:

Obtenido a partir de un ácido 3,5-difluorobenzoico comercial y bromuro de etil-magnesio de acuerdo con el **protocolo IX**.
GC-EI (70 eV): M⁺ = 170.

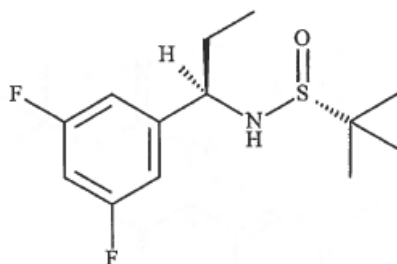
**489**

15

Producto intermedio 491:

Obtenido mediante reacción del producto intermedio **489** y (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida de acuerdo con el **protocolo XIIIb**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁻¹): 3151, 1040

**491**

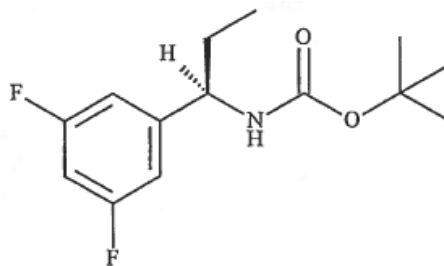
5 *Producto intermedio 492:*

Obtenido a partir del producto intermedio **491** de acuerdo con el **protocolo XV**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,05 (td, 1H), 7,00 (d amplio, 2H), 4,40 (m, 1H), 1,60 (quint, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,80 (t, 3H)

IR (cm⁻¹): 3371, 1679

10 **Exceso enantiomérico** > 99%

**492**

Producto intermedio 499:

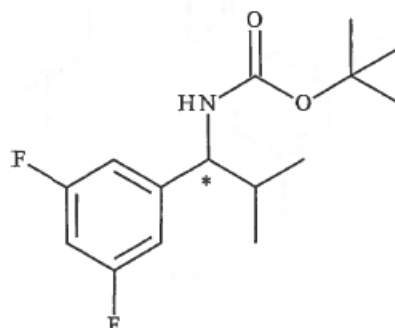
La preparación del producto intermedio **497** se describe en el **protocolo XIV**.

Producto intermedio 499:

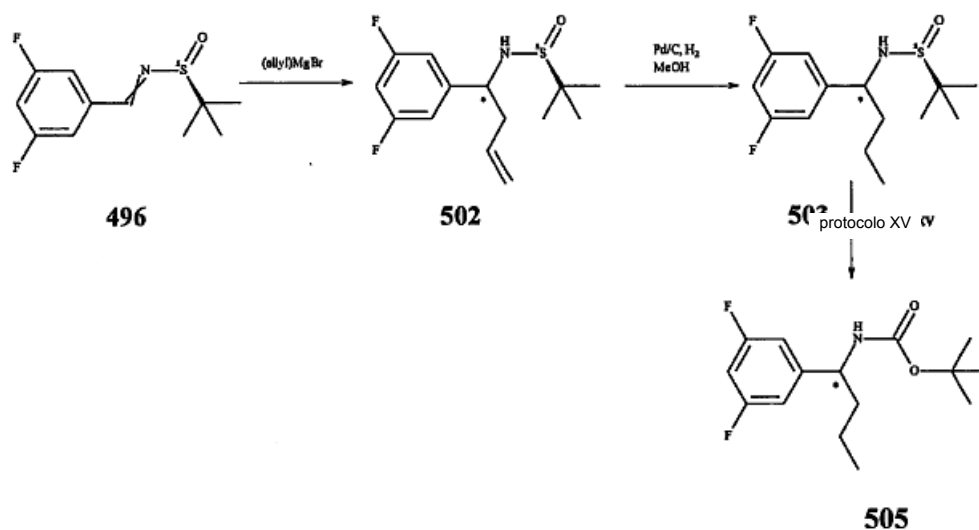
15 Obtenido a partir del producto intermedio **497** de acuerdo con el **protocolo XV**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 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 (cm⁻¹): 3365, 1678, 1161

**499**

20 *Producto intermedio 505:*



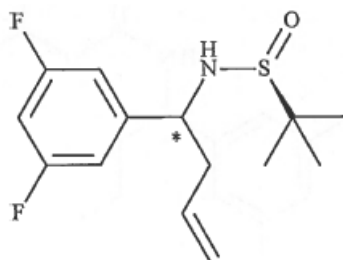
La preparación del producto intermedio **496** se describe en el **protocolo XIV**.

Producto intermedio 502:

Obtenido a partir del producto intermedio **496** y (allyl)MgBr de acuerdo con el **protocolo XIV** (véase la preparación del producto intermedio **497**).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,1 (m, 3H), 5,7 (m, 1H), 5,05 (m, 2H), 4,35 (quad, 1H), 2,65-2,45 (m, 2H), 1,1 (s, 9H)

IR (cm⁻¹): 3205, 1053.



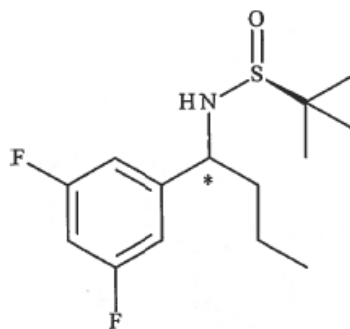
502

10 *Producto intermedio 503:*

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

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,1 (d, 3H), 5,45 (d, 1H), 4,25 (quad, 1H), 1,85-1,6 (m, 2H), 1,35-1,15 (m, 2H), 1,1 (s, 9H), 1,85 (t, 3H)

15 **IR (cm⁻¹):** 3208, 1052



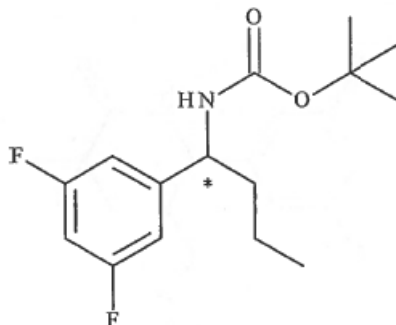
503

Producto intermedio 505:

Obtenido a partir del producto intermedio **503** de acuerdo con el **protocolo XV**.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,38 (d, 1H), 7,1-7,0 (m, 3H), 4,45 (quad, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,4-1,3 (m, 2H), 0,85 (t, 3H)

IR (cm $^{-1}$): 3372, 1681



505

5

Producto intermedio 510:

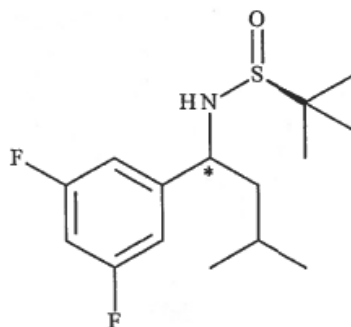
La preparación del producto intermedio **496** se describe en el **protocolo XIV**.

Producto intermedio 508:

Obtenido a partir del producto intermedio **496** e *i*-BuMgCl de acuerdo con el **protocolo XIV**.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,1 (m, 3H), 5,45 (d, 1H), 4,3 (quad, 1H), 1,75-1,5 (m, 2H), 1,5 (m, 1H), 1,1 (s, 9H), 0,9 (2d, 6H)

IR (cm $^{-1}$): 3200, 1725, 1057

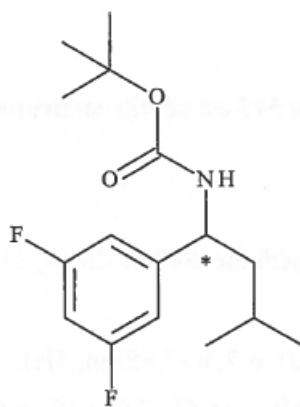


508

Producto intermedio 510:

Obtenido a partir del producto intermedio **508** de acuerdo con el **protocolo XV**.
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,35 (d amplio, 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 $^{-1}$): 3367, 1681, 1253



510

Producto intermedio 526:

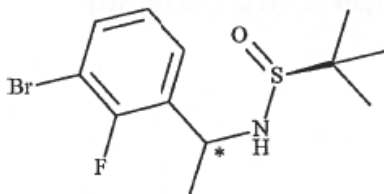
Producto intermedio 525:

5 Obtenido mediante reacción de (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida con un 3-bromo-2-fluorobenzaldehído comercial de acuerdo con el **protocolo XIV**.

Producto intermedio 526:

Obtenido mediante tratamiento con MeMgBr (3M/éter) del producto intermedio **525** de acuerdo con el **protocolo XIV**.

10 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁻¹): 3206, 1048



526

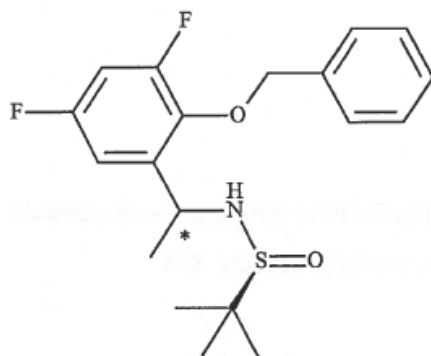
Producto intermedio 550:

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

15 **Producto intermedio 548:**

Obtenido mediante reacción del producto intermedio **547** y (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida de acuerdo con el **protocolo XIII**.

20 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁻¹): 3206

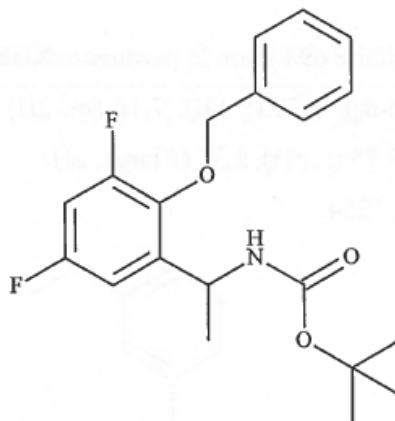
**548**

Producto intermedio 550:

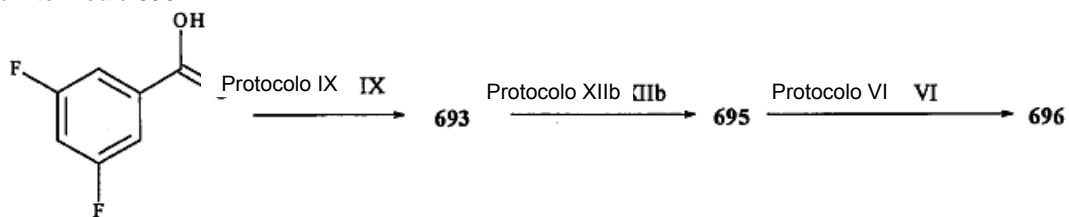
Obtenido a partir del producto intermedio **548** de acuerdo con el **protocolo XV**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 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⁻¹): 3329, 1699

**550**

Producto intermedio 696:

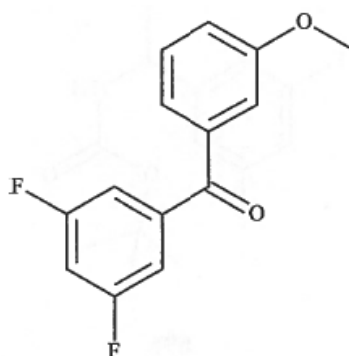


10 Producto intermedio 693:

Obtenido a partir de ácido un 3,5-difluorobenzoico comercial y bromuro de 3- metoxifenil-magnesio de acuerdo con el **protocolo IX**.

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

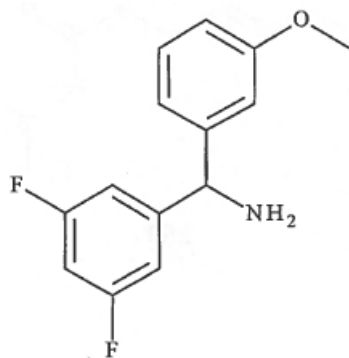
IR (cm⁻¹): 1665

**693**

Producto intermedio 695:

Obtenido a partir del producto intermedio **693** de acuerdo con el **protocolo XIIb**.

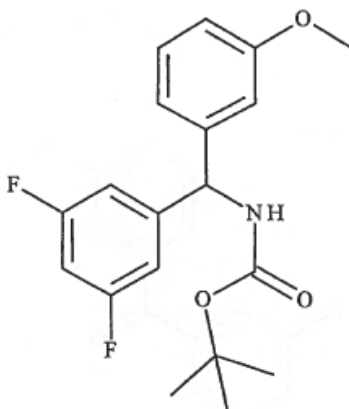
5 **RMN ¹H** (300 MHz; DMSO-d₆): 7,20 (t, 1H), 7,10 (m, 2H); 7,00 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,35 (s amplio, 2H)
IR (cm⁻¹): 3385-3309, 1594, 1254

**695**

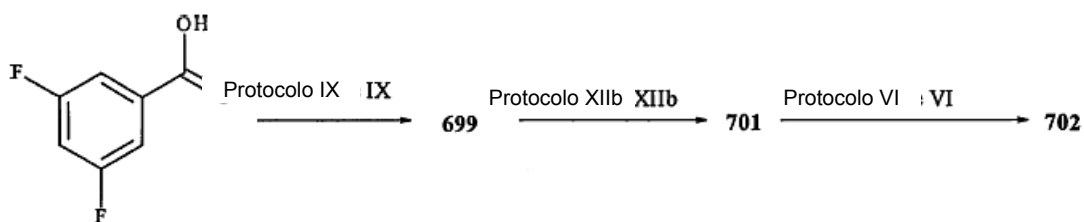
Producto intermedio 696:

10 Obtenido mediante protección del producto intermedio **695** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158 (protocolo VI)**.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,00 (d amplio, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,10 (m, 3H), 6,95 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H), 5,70 (d amplio, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,40 (s amplio, 9H)
IR (cm⁻¹): 3357, 1684, 1162

**696**

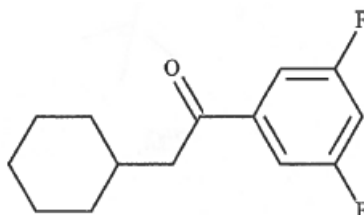
15 *Producto intermedio 702:*



Producto intermedio 699:

Obtenido a partir de un ácido 3,5-difluorobenzoico comercial y bromuro de metilciclohexil-magnesio de acuerdo con el **protocolo IX**.

- 5 **RMN ¹H** (400 MHz; DMSO-d₆): δ 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 (cm⁻¹): 1688

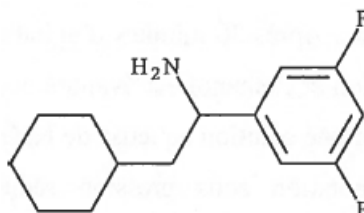


699

Producto intermedio 701:

Obtenido a partir del producto intermedio **699** de acuerdo con el **protocolo XIIb**.

- 10 **RMN ¹H** (400 MHz; DMSO-d₆): 8,57 (s amplio, 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 (cm⁻¹): 3200-2500, 1126.

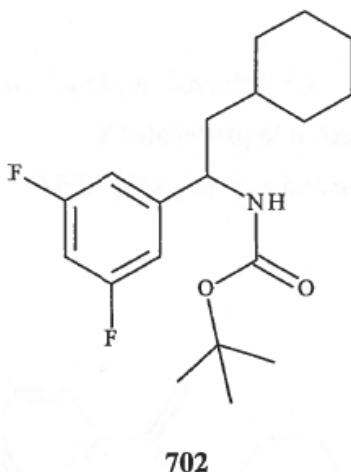


701

Producto intermedio 702:

- 15 Obtenido mediante protección del producto intermedio **701** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158 (protocolo VI)**.

RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆): 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⁻¹): 3280, 1677



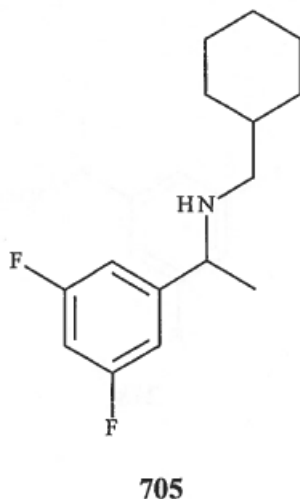
Producto intermedio 706:

Producto intermedio 705:

5 Una solución de una 1-(3,5-difluorofenil)etanona comercial (5 g, 32 mmol) y ciclohexanometilamina (3,6 g, 32 mmol) en tolueno (50 ml) se calienta 40 horas a reflujo en un montaje azeotrópico. El tolueno se evapora y el residuo se disuelve en etanol (40 ml). La solución se enfría a 10°C y después se añade NaBH₄ (1,2 g, 32 mmol) en porciones; la mezcla de reacción se agita 2 horas y se añade de nuevo NaBH₄ (0,12 g). Después de 30 minutos de agitación, se añade con precaución una disolución acuosa de HCl 3N y el etanol se evapora bajo vacío. El residuo se recoge con tolueno (200 ml), se lava con una disolución acuosa de NaOH al 40%. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, la evaporación bajo presión reducida conduce a la obtención del producto intermedio **705** (4,4 g), utilizado sin tratamiento complementario en la siguiente etapa.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,00 (m, 3H), 3,70 (quad, 1H), 2,20 (dd, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,80-1,70 (3m, 10H), 1,30 (m, 1H), 1,20 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 2922-2850, 1114



15

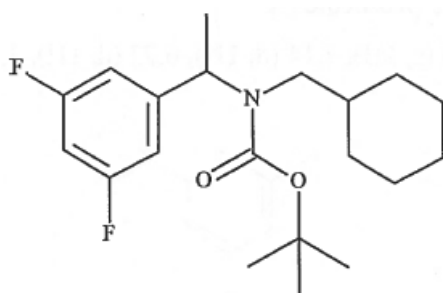
Producto intermedio 706:

Obtenido mediante protección del producto intermedio **705** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **158 (protocolo VI)**

20 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,10 (tt, 1H), 6,95 (d, 2H), 4,90 (s amplio, 1H), 3,00 (s amplio, 2H), 1,50 (d, 3H), 1,30 (s amplio, 9H), 1,70-0,75 (2m, 11H).

RMN ¹⁹F: -110,7

IR (cm⁻¹): 1686, 1147



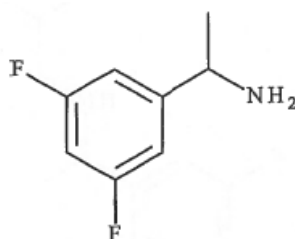
706

Producto intermedio 278:

Obtenido a partir del producto intermedio **489** de acuerdo con el **protocolo XII**.

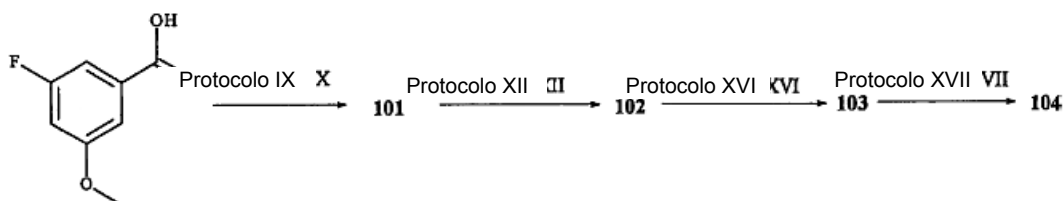
RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): 6,88 (d, 2H); 6,65 (tt, 1H), 4,10 (quad, 2H); 1,53 (s amplio, 2H), 1,35 (d, 3H)

5 **IR (cm⁻¹):** 3371, 3298



278

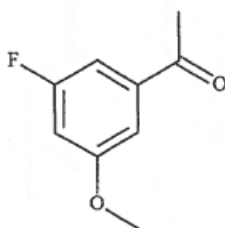
Producto intermedio 104:



Producto intermedio 101:

10 Obtenido a partir de ácido un 3-fluor-5-metoxibenzoico comercial y bromuro de metil-magnesio de acuerdo con el **protocolo IX**.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,20 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,50 (s, 3H)



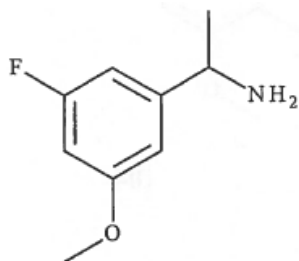
101

Producto intermedio 102:

15 Obtenido a partir del producto intermedio **101** de acuerdo con el **protocolo XII**.

RMN ¹H (300 MHz; DMSO-d₆): 6,75 (t y d, 2H), 6,60 (d y t, 1H), 3,90 (quad, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,20 (d, 6H)

IR (cm⁻¹): 3750-2750

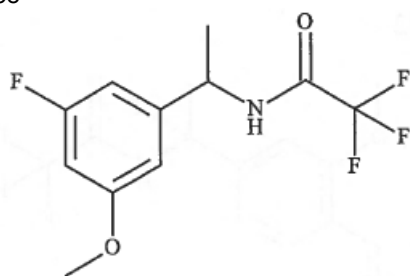
**102**

Producto intermedio 103:

Obtenido a partir del producto intermedio **102** de acuerdo con el **protocolo XVI**.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,60 (2m, 2H), 6,55 (t, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,10 (quint, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)

5 **IR (cm⁻¹):** 3240, 1694, 1627, 1595, 1558

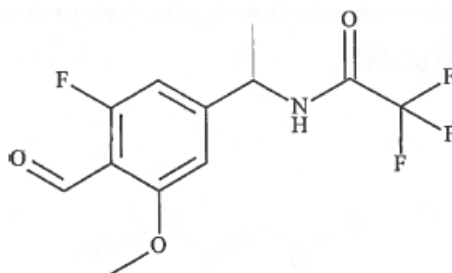
**103**

Producto intermedio 104:

Obtenido a partir del producto intermedio **103** de acuerdo con el procedimiento utilizado para la transformación del producto intermedio **93a** en el producto intermedio **94** (**protocolo XVII**).

10 **RMN ¹H** (500 MHz, DMSO-d₆): 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 (cm⁻¹): 3294, 1688

**104**

Producto intermedio 18:

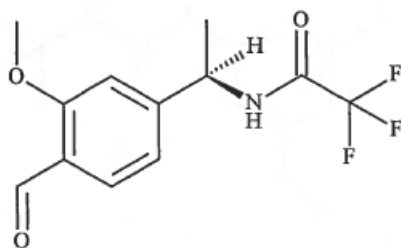
15 La preparación del producto intermedio **17** se describe en el **protocolo XVI**.

Producto intermedio 18:

Obtenido a partir del producto intermedio **17** de acuerdo con el procedimiento utilizado para la transformación del producto intermedio **93a** en el producto intermedio **94** (**protocolo XVII**).

20 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,31 (s, 1H), 9,94 (m, 1), 7,68 (d, 1H), 7,22 (s amplio, 1H) 7,05 (d amplio, 1H), 5,06 (quad, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,48 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3299, 1703, 1672

**18**

Producto intermedio 357: 2,2,2-trifluor-N-[(1S)-1-(8-formil-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il)etil]acetamida

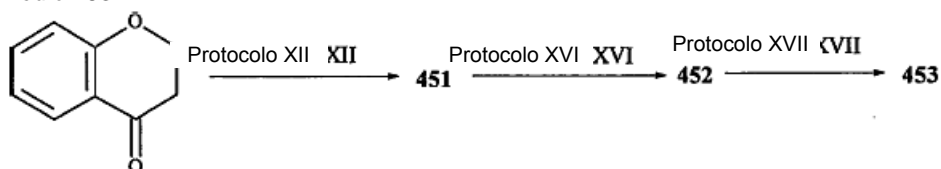
Obtenido a partir de (S)-(-)-1-(3-metoxifenil)etilamina de acuerdo con los **protocolos XVI y XVII**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,30 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,12 (quad, 1H), 4,25 (t, 2H), 2,9-2,78 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,40 (d, 3H)

RMN ¹⁹F: -72 (dd, 1F)

IR (cm⁻¹): 3298, 1701, 1673.

Producto intermedio 453:

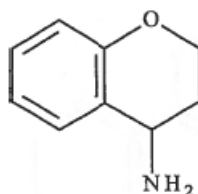


10 **Producto intermedio 451:**

Obtenido a partir de una 2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona comercial de acuerdo con el **protocolo XII**.

RMN ¹H (300 MHz; DMSO-d₆): 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⁻¹): 3400-2250

**451**

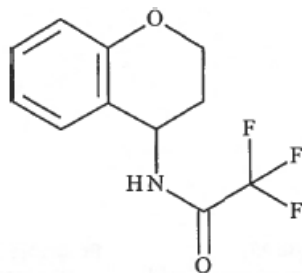
15

Producto intermedio 452:

Obtenido a partir del producto intermedio **451** de acuerdo con el **protocolo XVI**.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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)

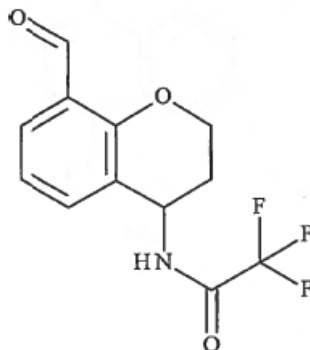
20 **IR (cm⁻¹)**: 3266, 1699, 1546, 754, 711

**452**

Producto intermedio 453:

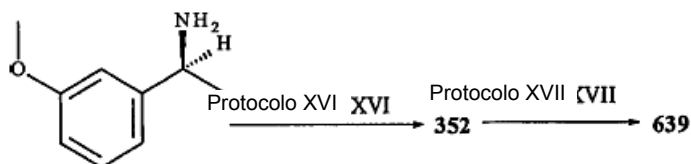
Obtenido a partir del producto intermedio **452** de acuerdo con el procedimiento utilizado para la transformación del producto intermedio **93a** en el producto intermedio **94** (**protocolo XVII**).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 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**

5

Producto intermedio 639:

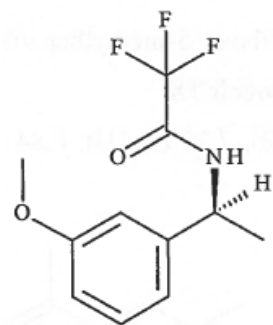


Producto intermedio 352:

Obtenido mediante protección de una (1S)-1-(3-metoxifenil)etanoamina comercial de acuerdo con el **protocolo XVI**.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 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⁻¹): 3294, 1697, 1151

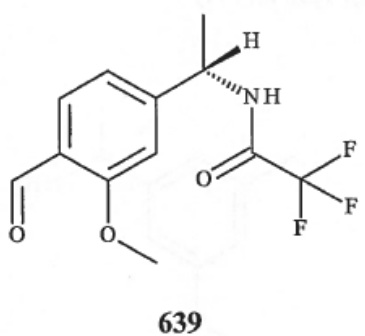
**352**

Producto intermedio 639:

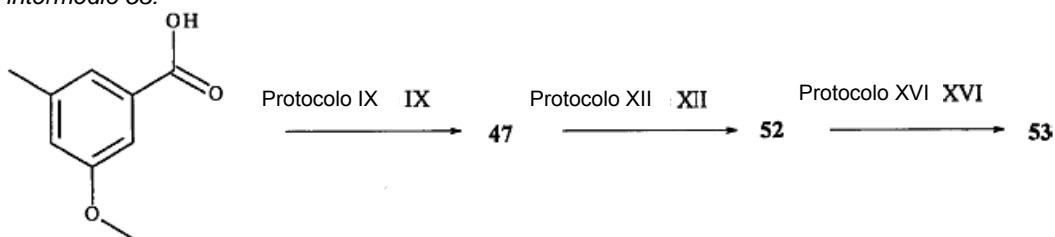
15 Obtenido a partir del producto intermedio **352** de acuerdo con el procedimiento utilizado para la transformación del producto intermedio **93a** en el producto intermedio **94** (**protocolo XVII**).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 10,50 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,60 (s amplio, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,60 (dd, 3H)

IR (cm⁻¹): 3324, 1692-1660



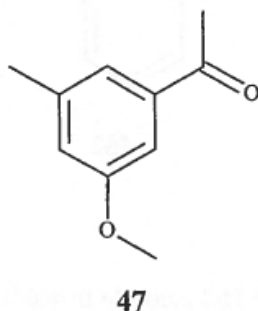
Producto intermedio 53:



Producto intermedio 47:

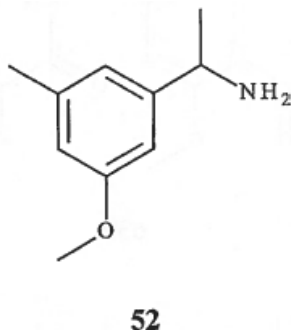
- 5 Obtenido a partir de un ácido 3-metoxi-5-metilbenzoico comercial y bromuro de metil-magnesio de acuerdo con el **protocolo IX**.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,26 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)



Producto intermedio 52:

- 10 Obtenido a partir del producto intermedio **47** de acuerdo con el **protocolo XII**.
RMN ^1H (400/500 MHz; DMSO-d_6): 6,72 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,90 (quad, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,70 (s, 2H), 1,20 (s, 3H)
IR (cm^{-1}): 3750-2750

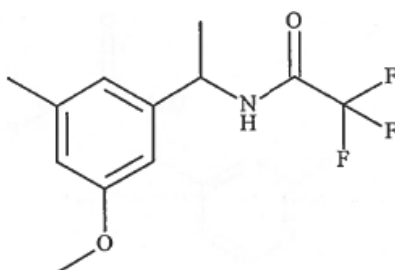


- 15 *Producto intermedio 53:*

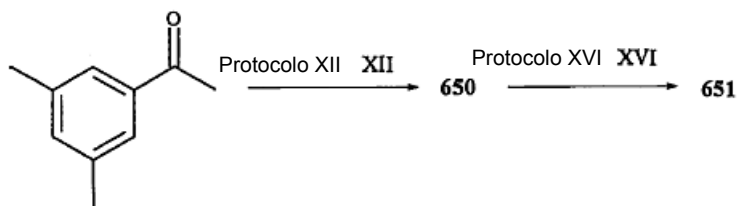
Obtenido a partir del producto intermedio **52** de acuerdo con el **protocolo XVI**.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,80 (d, 1H), 6,70-6,65 (3s amplio, 3H), 4,95 (quint, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,40 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3295, 1694, 1596, 1558, 1185, 1152, 847-685

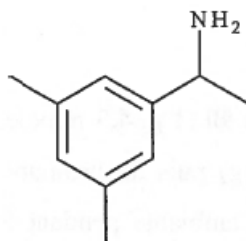
**53**

Producto intermedio 651:



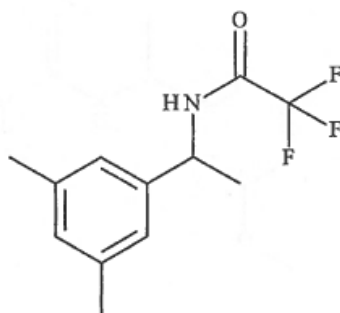
Producto intermedio 650:

- 5 Obtenido a partir de una 1-(3,5-dimetilfenil)etanona comercial de acuerdo con el **protocolo XII**.
RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): 7,00 (m, 2H); 6,90 (m, 1H), 4,05 (quad, 1H); 2,30 (s, 6H), 1,50 (m, 2H), 1,35 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3364, 3290

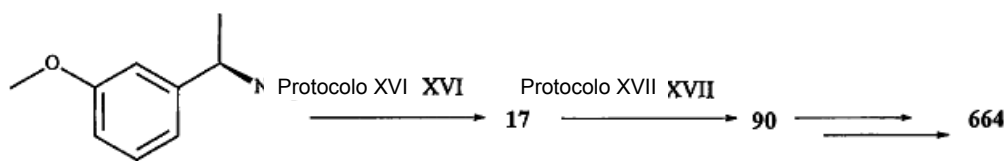
**650**

Producto intermedio 651:

- 10 Obtenido a partir del producto intermedio **650** de acuerdo con el **protocolo XVI**.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,98 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,40 (s amplio, 1H), 5,05 (quint, 1H), 2,30 (s, 6H), 1,55 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3298, 1694, 1161

**651**

- 15 *Producto intermedio 664:*

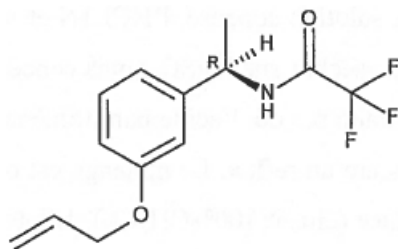


El producto intermedio **664** se prepara a partir del producto intermedio **90** (preparado a su vez de acuerdo con el **protocolo XVII**, a partir del producto intermedio **17**, preparado de acuerdo con el **protocolo XVI**) de acuerdo con la siguiente secuencia:

5 *Producto intermedio 660:*

A una solución del producto intermedio **90** (1 g, 4,3 mmol) en DMF (25 ml) se le añaden carbonato de potasio (0,7 g) y después bromuro de alilo (0,4 ml, 4,5 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas y después se vierte sobre una mezcla hielo-agua. Después de decantación en presencia de éter etílico, la fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y después se concentra. El residuo obtenido se cromatografía sobre sílice (eluyente: CH_2Cl_2 100%), se obtiene el producto intermedio **660** (0,7 g) en forma de un sólido.

10 **RMN ^1H** (300 MHz, DMSO-d_6): 9,70 (s amplio, NH), 7,25 (t, 1H), 6,95-6,80 (m, 3H), 6,10- 5,95 (m, 1H), 5,30 (2dd, 2H), 4,95 (quad, 1H), 4,55 (d, 2H), 1,45 (d, 3H)
IR (cm^{-1}): 3319, 1693, 1662, 1157

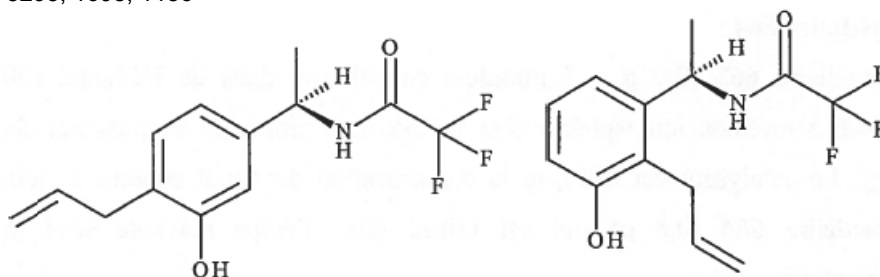


660

15 *Producto intermedio 662:*

Una mezcla del producto 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 después se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y después se concentra. La mezcla de los isómeros **661** y **662** se cromatografía sobre sílice (eluyente: CH_2Cl_2 100%), se obtiene el isómero **662** (0,15 g).

20 **RMN ^1H** (300 MHz, DMSO-d_6): 10,0-9,0 (2 s amplio, NH-OH), 7,05 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,18 (quad, 1H), 4,90 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 1,40 (d, 3H)
IR (cm^{-1}): 3461, 3293, 1698, 1156



661

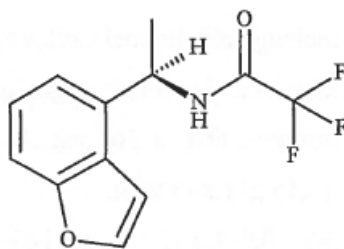
662

Producto intermedio 663:

25 A una solución del producto intermedio **662** (2 g) en una mezcla de 1,4-dioxano (90 ml) y agua (30 ml) se le añaden sucesivamente OsO_4 (2,5% en *t*-BuOH) (1,48 g), 2,6-lutidina (1,68 ml) y NaIO_4 (6 g). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de decantación 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 MgSO_4 y después se concentra. El residuo (1 g) recogido con tolueno (100 ml) se trata con ácido para-

30 toluensulfónico (0,5 g). La mezcla de reacción se calienta 1 hora a reflujo. La mezcla se concentra bajo vacío y el residuo se cromatografía sobre sílice (eluyente 100% CH_2Cl_2). Se obtiene el producto intermedio **663** (1 g) en forma de un sólido blanco.

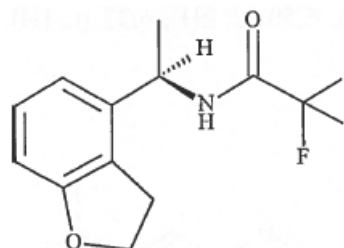
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 9,80 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,50 (d amplio, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,20 (d amplio, 1H), 7,10 (d amplio, 1H), 5,30 (quint, 1H), 1,55 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3276, 1695

**663**

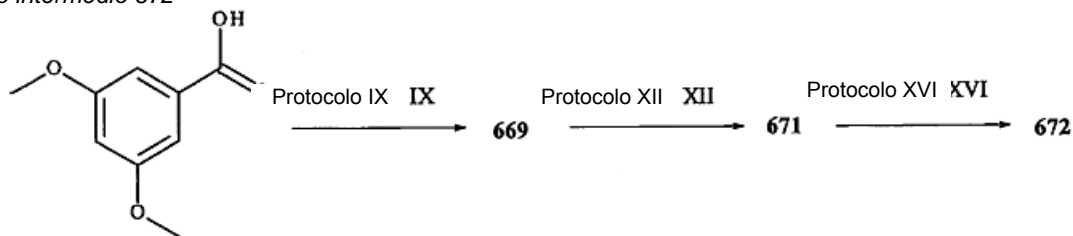
5 *Producto intermedio 664:*

El producto intermedio 663 (0,9 g, 3,5 mmol) en solución en etanol (90 ml) se hidrogena a presión atmosférica y temperatura ambiente en presencia de Pd(OH)₂ (0,25 g). El catalizador se filtra y la concentración del filtrado conduce a la obtención del producto intermedio **664** (0,8 g), que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): 9,90 (s amplio, 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 (cm⁻¹): 3272, 1696

**664**

Producto intermedio 672

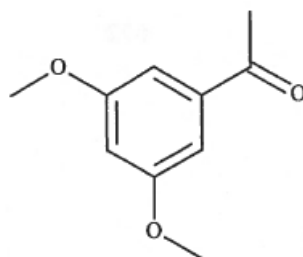


15

Producto intermedio 669:

Obtenido a partir de un ácido 3,5-dimetoxibenzoico comercial y bromuro de metil-magnesio de acuerdo con el **protocolo IX**.

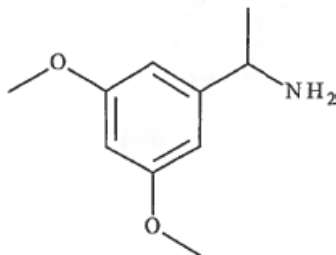
20 **RMN ¹H** (300 MHz; DMSO-d₆): δ 7,05 (d, 2H), 6,75 (m, 1H), 3,80 (s, 6H), 2,55 (s, 1H)
IR (cm⁻¹): 1681

**669**

Producto intermedio 671:

Obtenido a partir del producto intermedio **669** de acuerdo con el **protocolo XII**.

RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): 6,50 (d, 2H); 6,32 (t, 1H), 4,02 (quad, 1H); 3,80 (s, 6H), 1,50 (s, 2H), 1,35 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3359, 3295



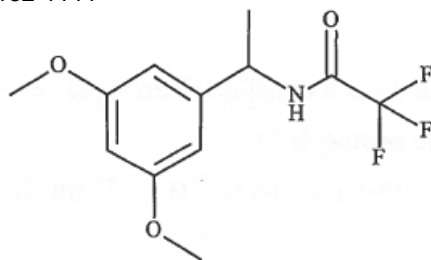
671

5

Producto intermedio 672:

Obtenido a partir del producto intermedio **671** de acuerdo con el **protocolo XVI**.

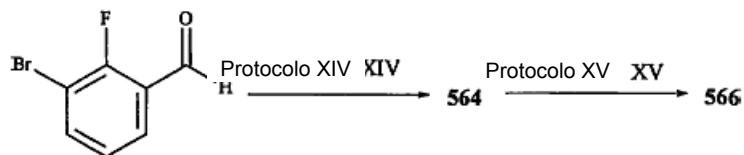
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,60 (d, 1H), 6,50 (d, 2H), 6,40 (t, 1H), 4,92 (m, 1H), 3,74 (s, 6H), 1,45 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3321, 1698, 1608, 1553, 1182-1144



672

10

Producto intermedio 566:



Producto intermedio 563:

Obtenido mediante reacción de (*R*)-2-metilpropano-2-sulfonamida con un 3-bromo-2-fluorobenzaldehído comercial de acuerdo con el **protocolo XIV**.

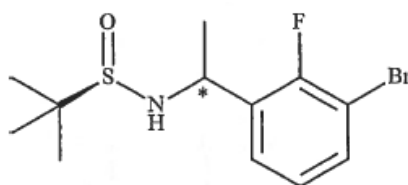
15

Producto intermedio 564:

Obtenido mediante tratamiento con MeMgBr (3M/éter) del producto intermedio **563** de acuerdo con el **protocolo XIV**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁻¹): 3189, 1040

20



564

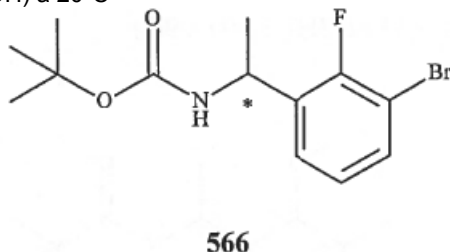
Producto intermedio 566:

Obtenido a partir del producto intermedio **564** de acuerdo con el **protocolo XV**.

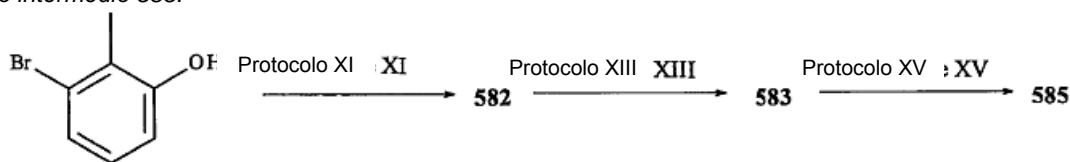
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,55 (2m, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 1,35 (s amplio, 9H), 1,3 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3360, 1676

5 α_D (589 nM) = 35,09 (0,005 g/ml MeOH) a 20°C



Producto intermedio **585**:

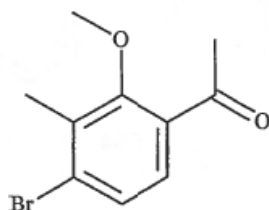


Producto intermedio **582**:

10 Obtenido a partir de un 3-bromo-2-metilfenol comercial de acuerdo con el **protocolo XI**, en presencia de yoduro de metilo en la última etapa.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁻¹): 1681



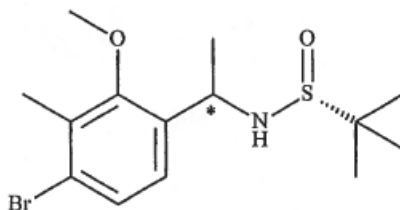
582

15 Producto intermedio **583**:

Obtenido mediante reacción del producto intermedio **582** y (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida de acuerdo con el **protocolo XIII**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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)

20 **IR (cm⁻¹):** 3215, 1009



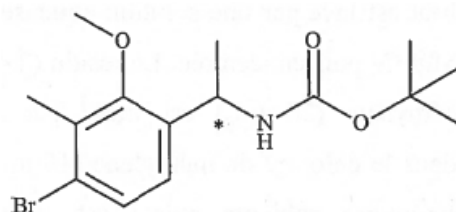
583

Producto intermedio **585**:

Obtenido a partir del producto intermedio **583** de acuerdo con el **protocolo XV**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 amplio, 9H), 1,21 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3353, 1695



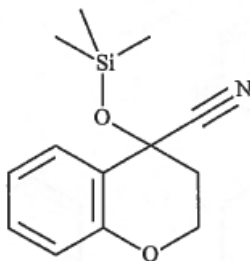
585

Producto intermedio 748:

Producto intermedio 743:

5 A una solución de una 2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona comercial (20 g, 135 mmol) en cloruro de metileno (400 ml) se le añade ZnI_2 (0,8 g) y TMSCN (20 g, 201 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente 20 horas y después la fase orgánica se lava con una disolución acuosa de $NaHCO_3$ (400 ml), se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra bajo vacío. Se obtiene el producto intermedio **743** (32 g) en forma de un aceite, que se utiliza en la siguiente etapa.

10 **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$): 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

Producto intermedio 745 y producto intermedio 746:

15 A una solución del producto intermedio **743** (2,7 g, 11 mmol) en THF (20 ml) se le añade una solución de $LiAlH_4$ (1M/THF) (23 mmol) diluida en THF (10 ml) y previamente enfriada a $0^\circ C$. La mezcla de reacción se agita 90 minutos a $5^\circ C$ y después se trata sucesivamente con agua, una disolución acuosa de sosa al 20% y agua. Las sales se filtran, el filtrado se lava con una disolución acuosa saturada de $NaCl$, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y después se concentra. El residuo (2,4 g) obtenido, disuelto en cloruro de metileno (20 ml), se trata con una solución de anhídrido trifluoroacético (2 ml) en cloruro de metileno (15 ml). La mezcla de reacción se agita 20 horas a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo obtenido se cromatografía sobre sílice (eluyente: ciclohexano/ CH_2Cl_2 de 30/70 a 0/100). Se obtiene una mezcla de los productos intermedios **745** (exo) y **746** (endo), mezcla que se utiliza en la siguiente etapa.

Producto intermedio 745:

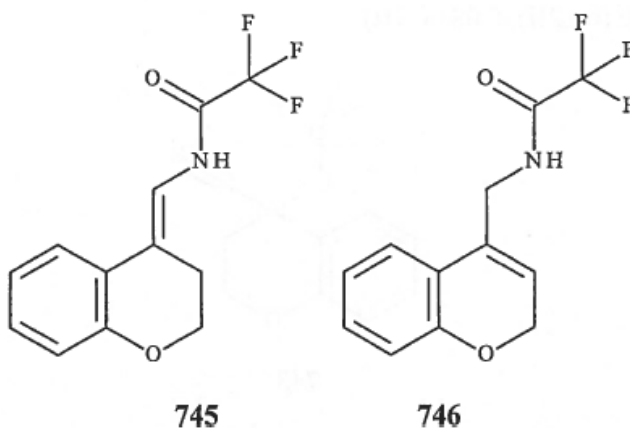
RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): 10,8 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,89 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 2,75 (t, 2H)

25 **IR (cm^{-1})**: 3350, 1693

Producto intermedio 746:

RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): 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 amplio, 2H), 4,2 (s amplio, 2H)

IR (cm^{-1}): 3300, 1702, 1150

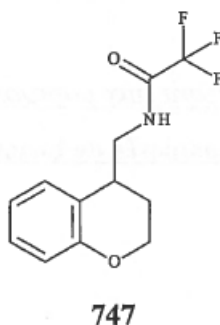


Producto intermedio 747:

5 La mezcla de productos intermedios **745** y **746** (12 g, 46 mmol) en solución 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 conduce a la obtención del compuesto **747** (10 g), que se utiliza en el **protocolo XVII** sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (cm⁻¹): 3300, 1702, 1150



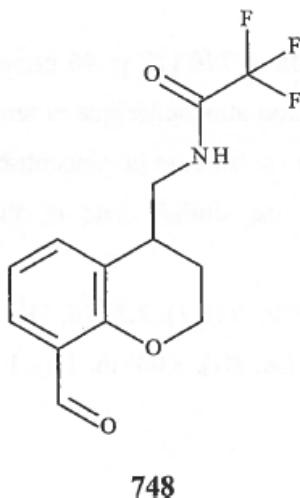
10

Producto intermedio 748:

Obtenido a partir del producto intermedio **747** de acuerdo con el procedimiento utilizado para la transformación del producto intermedio **93a** en el producto intermedio **94** (**protocolo XVII**).

15 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): 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)

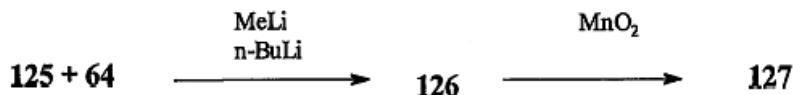
IR (cm⁻¹): 3300, 1700, 1672



Reacciones de acoplamiento que conducen a los compuestos de la invención

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

Los compuestos de fórmula (I) donde X representa -C(=O) se pueden preparar mediante reacción de acoplamiento a través de un intercambio halógeno-metal de acuerdo con el ejemplo de la síntesis del producto intermedio **127**:



5 *Producto intermedio 126: (1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)(hidroxi)metil]-3,5-difluorofenil}etil)carbamato de terc-butilo*

A una solución del producto intermedio **64** (3 g, 8,92 mmol) en 36 ml de THF previamente enfriada a -78°C se le añaden 5,5 ml (8,8 mmol) de una solución de MeLi 1,6N en pentano, manteniendo una temperatura interna por debajo de -75°C. Después de 15 minutos de contacto, se añaden 3,54 ml (8,8 mmol) de una solución de *n*-BuLi 2,5N en hexano manteniendo la temperatura interna por debajo de -75°C. Después de una hora de contacto se añade una solución del producto intermedio **125** (1,9 g, 9,83 mmol) en 80 ml de THF manteniendo la temperatura por debajo de -75°C. La mezcla se agita a -78°C durante 1 hora y después se añade al medio una solución de THF con un 20% de agua. Después de volver a temperatura ambiente, el medio se decanta en presencia de acetato de etilo y unadi solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄. La evaporación bajo presión reducida conduce a la obtención de un aceite, que se purifica sobre gel de sílice (eluyente AcOEt/cloruro de metileno 10/90). Se obtiene el producto intermedio **126** (2,05 g) en forma de un sólido amorfo incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,17-8,14 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,38 (d amplio, 1H), 7,18 (d amplio, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,52 (s amplio, 1H), 6,34 (s amplio, 1H), 4,57 (m, 1H), 1,41 (t, 3H), 1,24 (d, 3H), 4,49 (quad, 2H), 1,34-1,15 (2 s amplio, 9H)

IR (cm⁻¹): 3312, 1685, 1161, 1009, 855-804-757

20 *Producto intermedio 127: (1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil)carbamato de terc-butilo*

Una solución del producto intermedio **126** (2,05 g, 4,47 mmol) en 490 ml de cloruro de metileno se trata con 7,4 g (85 mmol) de MnO₂, y la mezcla se agita durante 20 horas. La mezcla se filtra sobre Celite®, el Celite® se enjuaga con CH₂Cl₂ y después con AcOEt. La evaporación bajo presión reducida conduce a la obtención de 1,85 g del producto intermedio **127** en forma de un sólido blanco, que se puede utilizar en la siguiente etapa sin tratamiento adicional o se puede purificar sobre sílice (eluyente AcOEt/cloruro de metileno 5/95).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,3-1,45 (d y s, 12H)

IR (cm⁻¹): 3362-3309, 1675, 1523, 1255-1160, 856-811-788-752

Esta secuencia se utiliza para preparar los siguientes productos intermedios:

30 *Producto intermedio 7: {1-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo*

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

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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⁻¹): 1697, 1654

35 *Producto intermedio 15: {(1R)-1-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-3-metilfenil]etil}carbamato de terc-butilo*

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

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 amplio, 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⁻¹): 3359, 1680, 1656

40 *Producto intermedio 34: [5-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]carbamato de terc-butilo*

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

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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)

45 *Producto intermedio 42: [5-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]carbamato de terc-butilo*

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

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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 amplio, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,71 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,35 (t, 3H)

Producto intermedio 51: {1-[3,5-difluor-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]etil}-carbamato de terc-butilo

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

5 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): 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⁻¹): 3360, 1684, 1667, 1634, 1248-1167, 862-824-761

Producto intermedio 60c: {1-[3-fluor-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-5-metilfenil]etil}-carbamato de terc-butilo

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

10 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): 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 amplio, 9H), 1,35 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3500-3080, 1695, 1664, 1619, 1516, 1164, 837-680

Producto intermedio 75: {1-[3-cloro-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo

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

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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 amplio, 1H), 7,40 (dd, 1H), 4,70 (quint, 1H), 1,40 (m, 12H)
IR (cm⁻¹): 3500-3060, 1695, 1664, 1600, 1510, 1163, 834-647

20 *Producto intermedio 89: [5-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-6-metoxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]carbamato de terc-butilo*

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

25 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,40 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,30 (d amplio, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,80 (d amplio, 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⁻¹): 3390-3240, 1702, 1654

Producto intermedio 114: {1-[3-fluor-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-2-metilfenil]-etil}carbamato de terc-butilo

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

30 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): 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⁻¹): 3360, 1680, 1655, 1615, 1525

Producto intermedio 122: {1-[8-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]etil}carbamato de terc-butilo

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

35 **RMN ¹H** (400/500 MHz, DMSO-d₆): 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⁻¹): 3358, 1677, 1246-1161-1058, 833-787-760

Producto intermedio 137: {1-[3-cloro-5-fluor-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]etil}-carbamato de terc-butilo

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

40 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): 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 amplio, 9H), 1,38 (d, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,38 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3400, 1675, 1615-1569, 1245-1164, 837-761

Producto intermedio 160: {2-[3,5-difluor-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]propan-2-il}carbamato de terc-butilo

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

45 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,50 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,05 (d amplio, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (s amplio, 1H), 7,20 (d, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,35 (s amplio, 9H)
IR (cm⁻¹): 3256, 3206, 1708, 1663, 1633

Producto intermedio 165: [(1S)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil]carbamato de terc-butilo

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

RMN ¹H (400/500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d amplio, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,55 (d amplio, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3300, 1677, 1260

5 *Producto intermedio 170: [(1R)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil]carbamato de terc-butilo*

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

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3363, 1681

10 *Producto intermedio 172: (2-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}-propan-2-il)carbamato de terc-butilo*

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

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 amplio, 9H)

15 **IR (cm⁻¹)**: 1712, 1682, 1670

Producto intermedio 176: {4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorobencil}carbamato de terc-butilo

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

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,54 (dt, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,14 (d amplio, 1H), 8,05 (d amplio, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,14 (m, 2H), 4,57 (quad, 2H), 4,24 (d, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,41 (s amplio, 9H)

20 **IR (cm⁻¹)**: 3327, 1673, 1251-1160, 1040

Producto intermedio 178: (1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3-fluor-2-metilfenil}etil)carbamato de terc-butilo

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

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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)

25 **IR (cm⁻¹)**: 3340, 1703, 1660.

Producto intermedio 180: (1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3-fluorofenil}-etil)carbamato de terc-butilo

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

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 amplio, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 4,71 (quint, 1H), 4,55 (quad, 2H), 1,48 (t, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,40 (s, 9H)

30 **IR (cm⁻¹)**: 3344, 1681, 1655

Producto intermedio 189: {2-[3-cloro-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]propan-2-il}carbamato de terc-butilo

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

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,48 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,44 (d amplio, 1H), 7,83 (d amplio, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48 (s amplio, 1H), 7,46 (d amplio, 1H), 7,37 (s amplio, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,35 (s amplio, 9H)

35 **IR (cm⁻¹)**: 3265, 1707-1657

Producto intermedio 202: [(1R)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3-fluor-2-metilfenil}etil]carbamato de terc-butilo

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **200** y **125**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,47 (t, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

40 **IR (cm⁻¹)**: 3366, 1681, 1670, 1615-1572, 1291-1265-1251-1167, 808-781-755

Producto intermedio 213: (1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}-etil)metil-carbamato de terc-butilo

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **211** y **125**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,52 (d, 3H), 1,49 (t, 3H), 1,43 (s, 9H)

45 **IR (cm⁻¹)**: 1673, 1632, 1615

Producto intermedio 219: [(1S)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3-fluor-2-metilfenil}etil]carbamato de terc-butilo

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **217** y **125**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,37 (s amplio, 9H), 1,29 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3362, 1738, 1681-1666, 1527, 1291-1165

5 *Producto intermedio 227: ((1S)-5-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo*

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **615b** y **125**.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,40 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 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 (quad, 2H), 2,90 (dd, 1H), 2,80 (dd, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,42 (s, 9H)

10 **IR (cm⁻¹):** 3330, 1708-1694, 1656, 1266-1244, 810-756

Producto intermedio 247: (1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3-fluor-2-metoxifenil}etil)carbamato de terc-butilo

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **245** y **125**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

15 **IR (cm⁻¹):** 3341, 1702, 1666

Producto intermedio 257: (1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2,3-dimetilfenil}etil)carbamato de terc-butilo

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **255** y **125**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 2H), 2,30 (2s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,25 (d, 3H)

20 **IR (cm⁻¹):** 3346, 1701, 1659

Producto intermedio 273: [(1R)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3-metilfenil}-etil]carbamato de terc-butilo

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **13** y **125**.

RMN ¹H (300/400 MHz, DMSO-d₆): 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 amplio, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,18 (d amplio, 1H), 4,65 (quint, 1H), 4,55 (quad, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s amplio, 9H), 1,32 (d, 3H)

25 **IR (cm⁻¹):** 3336, 1697, 1657

Producto intermedio 312: (1-{2-etoxi-4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3-fluorofenil}etil)carbamato de terc-butilo

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **310** y **125**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 2H), 4,05 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (d, 3H), 1,30 (d, 3H)

30 **IR (cm⁻¹):** 3348, 1710, 1661

Producto intermedio 315: [(1S)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3-metilfenil}etil]carbamato de terc-butilo

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **313** y **125**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

35 **IR (cm⁻¹):** 3392-3355, 1685, 1649

Producto intermedio 351: [(1R)-1-{8-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il}etil]carbamato de terc-butilo

40 Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **349b** y **125**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,41 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 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 (quad, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,26 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3346, 1703, 1656, 1614

45 *Producto intermedio 373: [(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 producto intermedio resultante del acoplamiento de **371** y **125**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,26 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3346, 1703, 1656, 1614

5 *Producto intermedio 391: [(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 producto intermedio resultante del acoplamiento de **13** y **294**.

10 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,36 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (d amplio, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,54 (quad, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,37 (s amplio, 9H), 1,32 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3350, 1677, 1658

Producto intermedio 408: [(1S)-1-{4-[(1-etoxi-4-metilisoquinolein-5-il)carbonil]-3-metilfenil}etil]carbamato de terc-butilo

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **313** y **301**.

15 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,35 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3410, 1700, 1662

Producto intermedio 462: [(1R)-1-{4-[(1-etoxi-4-metilisoquinolein-5-il)carbonil]-3-metilfenil}etil]carbamato de terc-butilo

20 Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **13** y **302**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,35 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3335, 1698, 1662

25 *Producto intermedio 542: [(1R)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3-fluor-5-metoxifenil}etil]carbamato de terc-butilo*

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **540** y **125**.

30 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 2H), 3,7 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,4 (s, 9H), 1,35 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3389, 1680, 1168

Producto intermedio 591: {1-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **589** y **3**.

35 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): 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⁻¹): 1697, 1654

Producto intermedio 596: {(1S)-1-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **594** y **3**.

40 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): 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⁻¹): 1697, 1654

Producto intermedio 603: {2-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]propan-2-il}carbamato de terc-butilo

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **601** y **3**.

45 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,50 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,90 (d amplio, 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⁻¹): 1697, 1654
LCMS [M+H]⁺ = 391

Producto intermedio 610: {1-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **608** y **3**.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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⁻¹): 1697, 1654

LCMS [M+H]⁺ = 403

- 5 Producto intermedio 617: [(1*R*)-5-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]carbamato de *terc*-butilo

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **615a** y **3**.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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 amplio, 1H), 5,05 (m, 1H), 2,9-2,8 (m, 2H), 2,4-1,85 (m, 2H), 1,45 (s, 9H)

IR (cm⁻¹): 3300, 1692-1654

- 10 **Pureza óptica** (columna OJ-H, eluyente: alcohol n-propílico/heptano/ dietilamina: 10/90/0,1, detección 270 nm): 99%

*Producto intermedio 619: [(1*S*)-5-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]carbamato de *terc*-butilo*

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **615b** y **3**.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,40 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 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)

- 15 **IR (cm⁻¹):** 3300, 1692-1654

Pureza óptica (columna OJ-H, eluyente: alcohol n-propílico/heptano/dietilamina 10/90/0,1, detección 270 nm): > 98%

*Producto intermedio 625: {4-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]tetrahydro-2*H*-piran-4-il}carbamato de *terc*-butilo*

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **623** y **3**.

- 20 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,45 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,80 (d y t, 2H), 7,76/7,55 (2d, 4H), 7,40 (s amplio, 1H, NH), 3,70 (m, 4H), 2,2/1,9 (2m, 4H), 1,35 (s amplio, 9H)

IR (cm⁻¹): 3300, 1708-1695, 1655

*Producto intermedio 635: [5-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]carbamato de *terc*-butilo*

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **633** y **3**.

- 25 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,40 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (s amplio, 1H, NH), 3,00-2,8 (m, 2H), 2,55-1,95 (2m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,30 (s amplio, 9H)

IR (cm⁻¹): 3340-3230, 1700, 1653, 1616

*Producto intermedio 637: {(1*S*)-1-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-3-metilfenil]etil}carbamato de *terc*-butilo*

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **313** y **3**.

- 30 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): 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 amplio, 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)

*Producto intermedio 647: [5-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-6-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]carbamato de *terc*-butilo*

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **645** y **3**.

- 35 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): 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⁻¹): 3400-3200, 1700, 1651

*Producto intermedio 686: {1-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-3-metoxifenil]etil}carbamato de *terc*-butilo*

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **684** y **3**.

- 40 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁻¹): 3400-3150, 1702-1656, 1607, 1243, 1164, 1032, 832-760

*Producto intermedio 718: (1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3-fluor-2-(2-metilpropoxi)fenil}etil)carbamato de *terc*-butilo*

- 45 Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento del producto intermedio *terc*-butilcarbamato de **714** y **125**.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,46 (t, 3H), 1,36 (s amplio, 9H), 1,30 (d, 3H), 0,98 (d, 6H)
IR (cm⁻¹): 3354, 1704, 1662, 1264, 1161, 813, 759

5 *Producto intermedio 728: (1-{2-(benciloxi)-4-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-5-fluorofenil}etil)carbamato de terc-butilo*

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **726** y **125**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 2H), 1,48 (t, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)
 10 **IR (cm⁻¹):** 3350, 1679, 1657, 1619

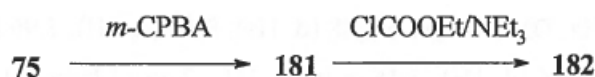
Producto intermedio 757: [(1R)-1-{4-[(8-cloroisquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil]-carbamato de terc-butilo

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **5** y **755**.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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⁻¹):** 3378, 1674, 1669, 1245, 1168, 1062, 836

Producto intermedio 182:

Obtenido en dos etapas a partir del producto intermedio **75**.



Producto intermedio 181: (1-{3-cloro-4-[(2-oxidoisquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil)-carbamato de terc-butilo

20 El producto intermedio **75**, tratado según el protocolo descrito para el producto intermedio **123**, se transforma en **181**.

MS (DEI 70 eV) = 426,1

Producto intermedio 182: (1-{3-cloro-4-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil)-carbamato de terc-butilo

25 A una solución del producto intermedio **181** (1,1 g, 2,57 mmol) en etanol (680 ml), a temperatura ambiente se le añaden sucesivamente cloroformiato de etilo (0,9 ml) y luego, después de 5 minutos, NEt₃ (1,9 ml). El medio de reacción se agita 10 minutos a temperatura ambiente y después se añade de nuevo cloroformiato de etilo (0,9 ml). Después de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra bajo vacío. El residuo recogido con agua se extrae en presencia de cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra. Mediante cromatografía sobre sílice (eluyente CH₂Cl₂/AcOEt de 100/0 a 90/10) se obtiene el producto
 30 intermedio **182** (0,5 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 amplio, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3336, 1694, 1668

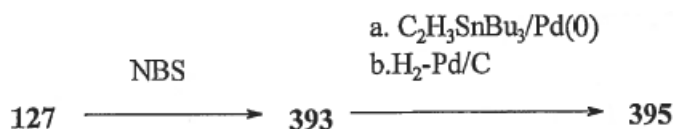
Este procedimiento se aplica para preparar el producto intermedio **191** resultante del producto intermedio **189**:

35 *Producto intermedio 191: (2-{3-cloro-4-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]fenil}-propan-2-il)carbamato de terc-butilo*

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,48 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,78 (d amplio, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (s amplio, 1H), 7,45 (d amplio, 1H), 7,36 (s amplio, 1H), 4,57 (quad, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,46 (t, 3H), 1,35 (s amplio, 9H)
IR (cm⁻¹): 3350, 1698, 1666, 1243-1159

40 *Producto intermedio 395:*

Obtenido en tres etapas a partir del producto intermedio **127**.



Producto intermedio 393: (1-{4-[(4-bromo-1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil)carbamato de terc-butilo

5 A una solución del producto intermedio **127** (2,7 g, 5,9 mmol) en DMF (65 ml) se le añade *N*-bromosuccinimida (1 g, 6 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se recoge con AcOEt y agua, y la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. Mediante cromatografía sobre sílice (eluyente CH₂Cl₂/AcOEt de 100/0 a 95/5) se obtiene el producto intermedio **393** en forma de un sólido amorfo (1,35 g).

10 **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,43 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,52 (d amplio, 1H), 7,16 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,56 (quad, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,37 (s amplio, 9H), 1,30 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3346, 1708, 1678

Producto intermedio 395: (1-{4-[(1-etoxi-4-etilisquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil)carbamato de terc-butilo

Etapa 1:

15 A una solución desgasificada con N₂ del producto intermedio **393** (1,6 g) en DMF (33 ml) se le añaden vinil-tributil-etaína (0,89 ml) y Pd(PPh₃)₄ (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 acuosa de KF al 10%, las sales se filtran y el filtrado se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra bajo vacío. El producto previsto se obtiene mediante cromatografía sobre sílice (eluyente CH₂Cl₂/AcOEt de 100/0 a 90/10) en forma de un sólido amorfo (0,9 g).

20 **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,37 (s amplio, 9H), 1,30 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3344, 1710, 1673, 1631

Etapa 2:

25 Una solución del producto intermedio en la anterior etapa 1 (0,94 g, 1,95 mmol) en etanol (90 ml) se hidrogena a presión atmosférica de H₂ y a temperatura ambiente en presencia de Pd/C 10% (0,2 g) durante 24 horas. Luego se añade una nueva carga de Pd/C al 10% y la mezcla se hidrogena otras 24 horas, después se filtra el catalizador y el filtrado se concentra bajo vacío. Mediante cromatografía sobre sílice (eluyente CH₂Cl₂/ciclohexano de 20/80 a 100/0 y después CH₂Cl₂/AcOEt 95/5) se obtiene el producto intermedio 395 en forma de un sólido amorfo (0,5 g).

30 **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,45 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,50 (d amplio, 1H), 7,20 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 2,65 (quad, 2H), 1,50 (t, 3H), 1,35 (s amplio, 9H), 1,32 (d, 3H), 1,20 (t, 3H)
IR (cm⁻¹): 3340, 1678

El producto intermedio **433** se obtiene mediante cloración (con *N*-clorosuccinimida) del producto intermedio **170** o (1-{4-[(4-cloro-1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil)carbamato de *terc*-butilo.

Producto intermedio 433: (1-{4-[(4-cloro-1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil)carbamato de terc-butilo

35 A una solución de **170** (1 g, 2,19 mmol) en CH₃CN (30 ml) se le añade *N*-clorosuccinimida (0,3 g, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 horas y después se evapora el disolvente bajo vacío. El residuo recogido con AcOEt se lava con agua y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra. Mediante cromatografía sobre sílice (eluyente CH₂Cl₂/AcOEt 98/2) se obtiene el producto intermedio **433** en forma de un sólido amorfo (0,6 g).

40 **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,31 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3350, 1712-1680

Producto intermedio 434: [(1S)-1-{4-[(4-cloro-1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil]carbamato de terc-butilo

45 Obtenido a partir de **165** de acuerdo con el protocolo descrito para la preparación del producto intermedio **433**.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,31 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3500-3400, 1679-1632

Producto intermedio 688: {1-[3-hidroxi-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]etil}-carbamato de terc-butilo

Obtenido en dos etapas mediante tratamiento del producto intermedio **686** con BBr_3 en cloruro de metileno, y tratamiento del producto intermedio fenol formado **687** en presencia de Boc_2O y NEt_3 .

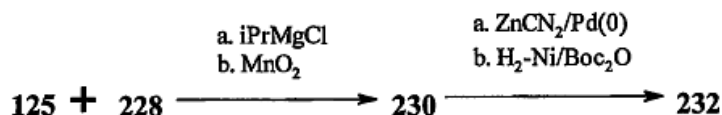
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,30, 9,50, 8,60, 8,40, 7,95, 7,90, 7,82, 7,50, 7,32, 6,97, 6,88, 4,62, 1,40, 1,35

IR (cm^{-1}): 3330, 1699

LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 392

Producto intermedio 230: (4-bromo-2,5-difluorofenil)(isoquinolein-5-il)metanona

Obtenido por oxidación del producto intermedio **229** resultante del acoplamiento de **228** y **125** de acuerdo con el siguiente protocolo:



Etapa 1:

Se solubilizan 500 mg (1,83 mmol) 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 mmol, 1,1 eq.) de una solución 2M en THF de cloruro de isopropil-magnesio. La temperatura se mantiene entre -50°C y -40°C . Se agita 30 minutos a -50°C y el avance de la reacción se controla mediante HPLC (aproximadamente 75%). Luego se añade, todavía a -50°C , una solución de 0,37 g (1,83 mmol, 1 eq.) de **125** en 3 ml de THF anhidro. Después se deja que la temperatura suba a -10°C . Un control de la reacción mediante HPLC muestra la formación de un 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_4 , se filtra y se evapora en seco. El residuo obtenido se cristaliza en diclorometano. El sólido se filtra y se seca para obtener 280 mg del producto previsto en forma de un sólido. Los jugos de las cristalizaciones se evaporan en seco y se purifican mediante cromatografía flash sobre 40 g de sílice, eluyente: gradiente CH_2Cl_2 -AcOEt: de 99-1 a 90-10 para obtener 200 mg del producto intermedio purificado.

RMN ^1H (400/500 MHz, DMSO-d_6): 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 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H).

IR (cm^{-1}): 1621

Etapa 2:

La oxidación del producto intermedio arriba obtenido con MnO_2 conduce al producto intermedio **230**.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 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 (quad, 2H), 1,46 (t, 3H)

IR (cm^{-1}): 3211, 1652

Producto intermedio 232: [3-fluor-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)bencil]carbamato de terc-butilo

Obtenido a partir de **230** de acuerdo con el siguiente protocolo:

Etapa 1:

220 mg (0,558 mmol) del producto intermedio **230** se disuelven en 2 ml de DMF anhidro desgasificado con argón. A esta solución se le añaden bajo argón 11 mg (0,055 mmol, 0,1 eq.) de CuI, 92 mg (0,558 mmol, 1 eq.) de yoduro de potasio y 20 mg (0,11 mmol, 0,2 eq.) de fenantrolina. Se calienta a 110°C durante 18 horas. Un control por HPLC muestra una conversión al 90% en derivado yodado. Luego se añaden 36 mg (0,0558 mmol, 1 eq.) de cianuro de potasio y continúa el calentamiento a 110°C durante 3 horas. La conversión es incompleta y queda un 20% de derivado yodado. Se añaden 5 mg (0,077 mmol, 0,13 eq.) de KCN. Luego se calienta 3 horas a 110°C . El medio de reacción se enfría y se hidroliza sobre 10 ml de agua. La mezcla se filtra y el sólido se enjuaga 3 veces con agua. Después se añade al filtrado una disolución acuosa de amoníaco al 5% y acetato de etilo. Se precipita un sólido. Éste se filtra y se lava con acetato de etilo y agua. La fase de acetato de etilo se decanta, se lava con agua y después con una disolución acuosa saturada de NaCl. A continuación, la fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora para obtener 170 mg de un residuo, que se purifica mediante cromatografía flash sobre 12 g de sílice, eluyente = CH_2Cl_2 100% para obtener 100 mg del producto intermedio previsto.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 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 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H)

IR (cm^{-1}): 2244, 1663

Etapa 2:

La reducción del producto intermedio obtenido en la etapa 1 de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **223** conduce al producto intermedio **232**.

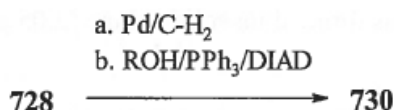
5 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,49 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 4,22 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 9H)

RMN ¹⁹F: -123, -117

IR (cm⁻¹): 3351, 1676-1662.

Producto intermedio 730: (1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-5-fluorofenil}etil)carbamato de terc-butilo

10 El producto intermedio **730** se obtiene en dos etapas a partir de **728**:

Etapa 1:

15 El producto intermedio **728** o (1-{2-(benciloxi)-4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-5-fluorofenil}etil)carbamato de *terc*-butilo se transforma en el derivado fenólico correspondiente de acuerdo con las condiciones descritas para la obtención del compuesto **553** (producto intermedio de **555**).

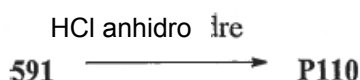
Etapa 2:

20 El producto intermedio fenólico arriba obtenido (1 g, 2,2 mmol) se disuelve en THF y, en presencia de dimetil-etanol-amina comercial (0,22 ml), se trata con tri-fenilfosfina (0,87 g, 3,3 mmol) y diisopropilazodicarboxilato (0,65 ml, 3,3 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Después de concentración bajo vacío, el residuo se cromatografía sobre sílice (eluyente: CH₂Cl₂/EtOH 90/10), y el sólido obtenido se recrystaliza en metanol. Se obtiene el producto intermedio **730** en forma de un sólido (0,36 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 2H), 4,10 (t, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,50 (t, 3H), 1,40 (s amplio, 9H), 1,30 (d, 3H)

25 **IR (cm⁻¹)**: 3410, 1679, 1630, 1533, 1166

Los productos intermedios de cetona obtenidos mediante el protocolo **XX** se desprotegen en medio ácido para obtener los productos finales, tal como en el ejemplo del producto **P110**:

**Producto P110: Clorhidrato de [4-(1-aminoetil)fenil](isoquinolein-5-il)metanona**

30 A una solución del producto intermedio **591** (2,9 g, 7,7 mmol) en Et₂O (60 ml) se le añade una solución de éter clorhídrico 2N (30 ml). La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 días. El precipitado recogido sobre frita se seca bajo vacío. Se obtiene el producto **P110** en forma de un sólido blanco (2,05 g).

Los productos intermedios de 1-etoxi-isoquinolein-5-il cetona se desprotegen después de acuerdo con uno de los dos ejemplos abajo descritos para **P17** y **P68**:

35 **Producto P17: Clorhidrato de [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](1-hidroxi-isoquinolein-5-il)metanona**

Una mezcla de 11,86 g (36 mmol) del producto intermedio **127** en 710 ml de HCl 4N se calienta a 80°C durante 48 horas. Después de control por HPLC, el medio se enfría a 0°C y el sólido se filtra sobre frita, lo que conduce a la obtención de 8,2 g del 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

40 Una solución del producto intermedio **391** (0,7 g, 1,58 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano/agua (14 ml/4 ml) y ácido metanosulfónico (0,51 mmol) se calienta a 80°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo

vacío y el residuo se recoge con CH₃CN. El sólido resultante se filtra y se seca bajo vacío. Se obtiene el producto **P68** en forma de un sólido.

Producto	Resulta de	Nomenclatura Descripción analítica
P1	7	Diclorhidrato de {4-[(1 <i>R</i>)-1-aminoetil]fenil}(isoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): 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) IR (cm⁻¹): 3000-2000, 1650 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₈ H ₁₇ N ₂ O [M+H] ⁺ 277,1341, medido 277,1357 Pureza óptica: (columna ADH 5 μm 4,6 x 250 mm, eluyente: EtOH/trietilamina 1000/1, detección: 265 nm): > 99% (Ausencia de P111)
P2	15	Clorhidrato de {4-[(1 <i>R</i>)-1-aminoetil]-2-metilfenil}(isoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): 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 amplio, 1H), 7,48 (d amplio, 1H), 7,42 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,56 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3000-2000, 1654 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₉ H ₁₉ N ₂ O [M+H] ⁺ 291,1497, medido 291,1525 Pureza óptica: (columna ADH 5 μm 4,6 x 250 mm, eluyente: EtOH/dietilamina 100/0,1, detección: 270 nm): > 99% (Ausencia de P121) α_D (589 nm) = 7 (c = 0,004 g/ml, MeOH) a 20°C
P4	34	Diclorhidrato de (1-amino-6-metil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-5-il)(isoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d ₆): 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) IR (cm⁻¹): 3100-2200, 1657 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₂₀ H ₁₉ N ₂ O [M+H] ⁺ 303,1497, medido 303,1511
P5	42	Diclorhidrato de [4-(1-aminoetil)-2-fluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,95 (s, 1H), 9,00 (s amplio, 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) IR (cm⁻¹): 3000-2000, 1663 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₈ H ₁₆ F ₁ N ₂ O [M+H] ⁺ 295,1247, medido 295,1249
P6	51	Diclorhidrato de [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d ₆): 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) IR (cm⁻¹): 3280-2000, 1673 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₈ H ₁₅ F ₂ N ₂ O [M+H] ⁺ 313,1152, medido 313,1167
P8	60c	Diclorhidrato de [4-(1-aminoetil)-2-fluoro-6-metilfenil](isoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d ₆): 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) IR (cm⁻¹): 3385-1900, 1660 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₉ H ₁₈ F ₁ N ₂ O [M+H] ⁺ 309,1403, medido 309,1403
P11	75	Diclorhidrato de [4-(1-aminoetil)-2-clorofenil](isoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d ₆): 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 amplio, 1H), 7,70 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 1,60 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3290-1910, 1663 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₈ H ₁₆ Cl ₁ N ₂ O [M+H] ⁺ 310,0873, medido 310,0859
P12	89	Diclorhidrato de (1-amino-6-metoxi-1-metil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-5-il)(isoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d ₆): 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) IR (cm⁻¹): 2800-2056, 1654 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₂₁ H ₂₁ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 333,1603, medido 333,1616

Producto	Resultado de	Nomenclatura Descripción analítica
P15	114	Diclorhidrato de [4-(1-aminoetil)-2-fluor-3- metilfenil](isoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d ₆): 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) IR (cm⁻¹): 3400-2200, 1668 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₉ H ₁₈ FN ₂ O [M+H] ⁺ 309,1403, medido 309,1391
P16	122	Diclorhidrato de [8-(1-aminoetil)-2,3-dihidro-1,4- benzodioxin-5-il](isoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d ₆): 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) IR (cm⁻¹): 3200-2400, 165 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₂₀ H ₁₉ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺ 335,1396, medido 335,1392
P17	127	Clorhidrato de [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](1- hidroxisoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,60 (s amplio, 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 (quad, 1H), 1,55 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3000-2500, 1674 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₈ H ₁₅ F ₂ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 329,1102, medido 329,1102
P18	137	Diclorhidrato de [4-(1-aminoetil)-2-cloro-6- fluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,80 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,85 (d amplio, 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) IR (cm⁻¹): 3100-2400, 1675 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₈ H ₁₅ ClFN ₂ O [M+H] ⁺ 329,0857, medido 329,0846
P24	160	Diclorhidrato de [4-(2-aminopropan-2-il)-2,6- difluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): 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) IR (cm⁻¹): 3200-2300, 1674 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₉ H ₁₇ F ₂ N ₂ O [M+H] ⁺ 327,1309, medido 327,129
P25	165	Clorhidrato de {4-[(1S)-1-aminoetil]-2,6- difluorofenil}(1-hidroxisoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1 1,70 (s, 1H), 8,90 (s amplio, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,40 (s, 2H), 4,55 (quad, 1H), 1,60 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3200-2300, 1673, 1631 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₈ H ₁₅ F ₂ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 329,1102, medido 329,1112 Pureza óptica (SFC: Quiralpak ID 3 μM 4,6 x 250 mm; eluyente: CO ₂ / (isopropanol/dietilamina: 100/0,5): 65 / 35; detección: 255 nm): > 99% (ausencia de P26)
P26	170	Clorhidrato de {4-[(1R)-1-aminoetil]-2,6- difluorofenil}(1-hidroxisoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): 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 (quad, 1H), 1,60 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3500-3000, 2863, 1673 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₈ H ₁₅ F ₂ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 329,1102, medido 329,1119 Pureza óptica (SFC: Quiralpak ID 3 μM 4,6 x 250 mm; eluyente: CO ₂ / (isopropanol/dietilamina: 100/0,5): 65 / 35; detección: 255 nm): > 99% (ausencia de P25) [P26 en forma de metano sulfonato α_D (589 nM) = +2,48 (c = 0,01 g/ml, MeOH) a 20°C
P27	172	Clorhidrato de 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2,6- difluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)-ona RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d ₆): 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 amplio, 6H) IR (cm⁻¹): 3400-2400, 1677, 1631 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₉ H ₁₇ F ₂ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 343,1258, medido 343,1271

Producto	Resulta de	Nomenclatura Descripción analítica
P28	176	Clorhidrato de [4-(aminometil)-2,6-difluorofenil](1- hidroxiiisoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,67 (s amplio, 1H), 8,55 (s amplio, 3H), 8,54 (dd, 1H), 7,88 (d amplio, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 4,16 (s, 2H) IR (cm⁻¹): 3250-1950, 1671 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₇ H ₁₃ F ₂ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 314,0867, medido 314,0865
P29	178	Clorhidrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2-fluor-3- metilbenzoil]isoquinolein-1(2H)-ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): 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 (quad, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3300-2000, 1668, 1629 MS (DEI 70 eV): m/z medido para C ₁₉ H ₁₈ FN ₂ O ₂ 324,10
P30	180	Clorhidrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2-fluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)-ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,56 (s amplio, 1H), 8,60 (s amplio, 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 (quad, 1H), 1,55 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3200-2400, 1684-1659, 1625 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₈ H ₁₆ FN ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 311,1196, medido 311,1205
P31	182	Clorhidrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2-clorobenzoil]isoquinolein-1(2H)-ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,62 (s amplio, 1H), 8,58 (s amplio, 3H), 8,49 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,55 (t, 1H), 7,37 (d amplio 1H), 7,28 (d, 1H), 4,53 (quad, 1H), 1,56 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3300-2500, 1661, 1631 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₈ H ₁₆ ClN ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 327,0900, medido 327,0902
P32	191	Clorhidrato de 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2- clorobenzoil]isoquinolein-1(2H)-ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,63 (d, 1H), 8,82 (s amplio, 3H), 8,49 (d, 1H), 7,81 (s amplio, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,55 (t, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 1,69 (s, 6H) IR (cm⁻¹): 3500-2400, 1662-1651, 1623 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₉ H ₁₈ ClN ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 341,1057, medido 341,1062
P33	202	Clorhidrato de 5-[4-[(1R)-1-aminoetil]-2-fluor-3- metilbenzoil]isoquinolein-1(2H)ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): 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) IR (cm⁻¹): 3500-2000, 1650-1630 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₉ H ₁₈ FN ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 325,1352, medido 325,1354. Pureza óptica (columna ASH 5 μM 4,6 x 250 mm; eluyente: EtOH/heptano/dietilamina: 70/30/0,1; detección: 620 nm): > 99% (ausencia de P36)
P34	189	Diclorhidrato de [4-(2-aminopropan-2-il)-2- clorofenil](isoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,90 (s, 1H), 9,40-8,90 (m, 3H), 8,90 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,70 (d amplio, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 1,70 (s 6H) IR (cm⁻¹): 3200-2000, 1662 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₉ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O [M+H] ⁺ 325,1108, medido 325,1116
P35	213	Clorhidrato de 5-[2,6-difluor-4-[1- (metilamino)etil]-benzoil]isoquinolein-1(2H)ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,68 (s, 1H), 9,68 (s amplio, 2H), 8,54 (dd, 1H), 7,98 (d amplio, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,58 (t, 1H), 7,42 (m, 2H), 4,44 (quad, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,61 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3250-3200, 1672-1668, 1632 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₉ H ₁₇ F ₂ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 343,1258, medido 343,1258

Producto	Resultado de	Nomenclatura Descripción analítica
P36	219	Clorhidrato de 5-[4-[(1S)-1-aminoetil]-2-fluor-3- metilbenzoil]isoquinolein-1(2H)ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,50 (d, 1H), 8,57 (s amplio, 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 (quad, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,50 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3500-2000, 1650-1630 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₉ H ₁₈ FN ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 325,1352, medido 325,1363. Pureza óptica (columna ASH 5 μM 4,6 x 250 mm; eluyente: EtOH/ heptano/ dietilamina: 70/30/0,1; detección: 620 nm): > 99% (ausencia de P36)
P37	223	Clorhidrato de 5-[4-(aminometil)-2- fluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): 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) IR (cm⁻¹): 2970, 1680-1655, 1622 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₇ H ₁₄ FN ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 297,1093, medido 297,1024
P39	227	Clorhidrato de 5-[(1S)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]carbonil]isoquinolein-1(2H)ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,50 (s, 1H), 8,55 (s amplio, 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) IR (cm⁻¹): 3300-2400, 1687-1665 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₉ H ₁₇ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 305,1290, medido 305,1311. Pureza óptica (columna ASH 5 μM 4,6 x 250 mm; eluyente: heptano/propanol/dietilamina: 70/30/0,1; detección: 270 nm): > 99%
P40	232	Clorhidrato de 5-[4-(aminometil)-2,5- difluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,60 (s, 1H), 8,60 (s amplio, 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) IR (cm⁻¹): 3200-2400, 1689-1658 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₇ H ₁₃ F ₂ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 315,0945, medido 315,0934
P42	247	Clorhidrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2-fluor-3- metoxibenzoil]isoquinolein-1(2H)ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,60 (s, 1H), 8,65 (s amplio, 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) IR (cm⁻¹): 3359-2437, 1690, 1656 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₉ H ₁₈ FN ₂ O ₃ [M+H] ⁺ 341,1031, medido 341,1318
P43	257	Clorhidrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2,3- dimetilbenzoil]isoquinolein-1(2H)ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,58 (d amplio, 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) IR (cm⁻¹): 3300-2400, 1642, 1626 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 321,1603, medido 321,1594
P47	273	Clorhidrato de 5-[4-[(1R)-1-aminoetil]-2-metilbenzoil]isoquinolein-1(2H)ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): 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 (quad, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3500, 3300-1950, 1685, 1653 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₉ H ₁₉ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 307,1441, medido 307,1455 m/z teórico para C ₁₉ H ₁₆ NO ₂ [M+H-NH ₃] ⁺ 290,1176, medido 290,1175 Pureza óptica: (columna AD 5 μM 4,6 x 250 mm, eluyente: EtOH/heptano /dietilamina 40/60/0,1, detección: 255 nm): > 99%, (ausencia de P52) α _D (589 nM) = 5,7 (c = 0,01 g/ml, MeOH) a 20°C
P51	312	Clorhidrato de 5-[4-(1-aminoetil)-3-etoxi-2- fluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): 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 (quad, 1H), 4,15 (q, 2H), 1,50 (d, 3H), 1,30 (t, 3H) IR (cm⁻¹): 3200-2300, 1667, 1626 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₂₀ H ₂₀ FN ₂ O ₃ [M+H] ⁺ 355,1489, medido 355,1489

Producto	Resultado de	Nomenclatura Descripción analítica
P52	315	<p>Clorhidrato de 5-{4-[(1S)-1-aminoetil]-2-metilbenzoil}isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3200-2340, 1652, 1615</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉H₁₉N₂O₂ [M+H]⁺ 307,1447, medido 307,1455.</p> <p>Pureza óptica: (columna AD 5 μm 4,6 x 250 mm, eluyente: EtOH/heptano/dietilamina 40/60/0,1, detección: 255 nm): > 99% (ausencia de P47)</p>
P61	351	<p>Clorhidrato de 5-{8-[(1R)-1-aminoetil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il}carbonil}isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,50 (s amplio, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,38 (s amplio, 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 (quad, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 1,51 (d, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3211, 3100-2500, 1669, 1219, 1076, 777</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₀H₁₉N₂O₄ [M+H]⁺ 351,1345, medido 351,1341</p> <p>Pureza óptica (SFC: Quiralpak IA 3 μm 4,6 x 250 mm; eluyente: CO₂/etanol/butilamina: 100/0,5): 70 / 30; detección: 260 nm): > 99% (ausencia de P64)</p> <p>α_D (589 nM) = -15,1 (c = 0,009 g/ml, MeOH) a 20°C</p>
P64	373	<p>Clorhidrato de 5-{8-[(1S)-1-aminoetil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il}carbonil}isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,52 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,36 (m, 3H), 7,73 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,29 (d amplio 1H), 7,16 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,58 (quad, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 1,51 (d, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3221, 3200-2300, 1669</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₀H₁₉N₂O₄ [M+H]⁺ 351,1345, medido 351,1353.</p> <p>m/z teórico para C₂₀H₁₉N₂O₄ [M+H]⁺ 351,1345, medido 351,1353.</p> <p>Pureza óptica (SFC: Quiralpak IA 3 μm 4,6 x 250 mm; eluyente: CO₂/etanol/butilamina: 100/0,5): 70 / 30; detección: 260 nm): > 99% (ausencia de P61)</p> <p>α_D (589 nM) = 15,41 (c = 1, DMSO) a 20°C</p>
P68	391	<p>Metanosulfonato de 5-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2- metilbenzoil}-3-metilisoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,40 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (s amplio, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 6,80 (s amplio, 1H), 4,50 (m, 1H), 2,40-2,20 (3s, 9H), 1,50 (d, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3400-2450, 1684, 1637, 1600, 1550, 1315, 1239, 1149, 825-681</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₀H₂₁N₂O₂ [M+H]⁺ 321,1603, medido 321,1591</p> <p>m/z teórico para C₄₀H₄₁N₄O₄ [2M+H]⁺ 641,3128, medido 641,3080; m/z teórico para C₄₀H₄₀N₄NaO₄ [2M+Na]⁺ 663,2947, medido 663,2919</p> <p>Pureza óptica (electroforesis capilar: estándar CE, tampón fosfato/ciclodextrina HS α, detección 210 nm): > 99%</p>
P74	408	<p>Clorhidrato de 5-{4-[(1S)-1-aminoetil]-2- metilbenzoil}-4-metilisoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,62 (d, 1H), 8,61 (s amplio, 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 (quad, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,52 (d, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3200-2000, 1677, 1645</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₀H₂₁N₂O₂ [M+H]⁺ 321,1603, medido 321,1579.</p> <p>m/z medido para C₂₀H₂₀N₂O₂ [M]⁺ 320,20.</p> <p>Pureza óptica (SFC: Whelk (S,S 5 μm 4,6 x 250 mm; eluyente: CO₂/etanol/butilamina: 100/0,5): 75 / 25; detección: 255 nm): > 99% (ausencia de P87)</p>

Producto	Resulta de	Nomenclatura Descripción analítica
P87	462	<p>Clorhidrato de 5-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2-metilbenzoil}-4-metilisoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,40 (s amplio, 1H), 8,45 (s amplio, 3H), 8,45 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,40 (2m, 2H), 7,06 (s amplio, 1H), 4,42 (quad, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3000-2500, 1677, 1645</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₀H₂₁N₂O₂ [M+H]⁺ 321,1603, medido 321,1589</p> <p>Pureza óptica (SFC: Whelk (S,S) 5 μM 4,6 x 250 mm; eluyente: CO₂/ (etanol/butilamina: 100/0,5): 75 / 25; detección: 255 nm): > 99% (ausencia de P74)</p>
P102	542	<p>Clorhidrato de 5-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2-fluor-6- metoxibenzoil}isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,57 (d, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3300-2000, 1674, 1648, 1617</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉H₁₈FN₂O₃ [M+H]⁺ 341,1301, medido 341,1292.</p>
P110	591	<p>Diclorhidrato de [4-(1-aminoetil)fenil](isoquinolein-5-il)metanona</p> <p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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>IR (cm⁻¹): 3000-2500, 2051, 1665-1645, 1604, 819-746</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₈H₁₆N₂O [M+H]⁺ 277,1341, medido 277,1356 m/z teórico para C₁₈H₁₇N₂O [M+H-NH₃]⁺ 260,1075, medido 260,1078</p>
P111	596	<p>Diclorhidrato de {4-[(1S)-1-aminoetil]fenil}(isoquinolein-5-il)metanona</p> <p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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>IR (cm⁻¹): 3000-2000, 1650</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₈H₁₇N₂O [M+H]⁺ 277,1341, medido 277,1353</p> <p>Pureza óptica: (columna ADH 5 μm 4,6 x 250 mm, eluyente: EtOH/ trietilamina 1000/1, detección: 265 nm): > 99% (ausencia de P1)</p>
P112	603	<p>Diclorhidrato de [4-(2-aminopropan-2- il)fenil](isoquinolein-5-il)metanona</p> <p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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>IR (cm⁻¹): 2800, 1651</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉H₁₉N₂O [M+H]⁺ 291,1497, medido 291,1514</p>
P113	610	<p>Diclorhidrato de [4-(1-aminociclobutil)fenil]-(isoquinolein-5-il)metanona</p> <p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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>IR (cm⁻¹): 3000-2500, 1650</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₀H₁₉N₂O [M+H]⁺ 303,1497, medido 303,1528</p>
P114	617	<p>Diclorhidrato de [(1R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-il](isoquinolein-5-il)metanona</p> <p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,90 (s, 1H), 8,90 (s amplio, 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>IR (cm⁻¹): 2484-2077, 2077-1955-1866, 1662-1651, 1607, 820-754</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉H₁₇N₂O [M+H]⁺ 289,1341, medido 289,1348</p> <p>Pureza óptica (electroforesis capilar: estándar CE, tampón fosfato/ciclodextrina HS α, detección 210 nm): > 99% (ausencia de P115)</p>

Producto	Resultado de	Nomenclatura Descripción analítica
P115	619	<p>Diclorhidrato de [(1S)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-il](isoquinolein-5-il)metanona</p> <p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,85 (s, 1H), 8,80 (s amplio, 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>IR (cm⁻¹): 2725-2150, 2076, 1957, 1866, 1664, 1651, 1606- 1590</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉H₁₇N₂O [M+H]⁺ 289,1341, medido 289,1364</p> <p>Pureza óptica (electroforesis capilar: estándar CE, tampón fosfato/ciclodextrina HS α, detección 210 nm): > 99% (ausencia de P114)</p> <p>α_D (589 nM) = -12,83 (c = 0,013 g/ml, MeOH) a 20°C</p>
P116	625	<p>Diclorhidrato de [4-(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)fenil](isoquinolein-5-il)metanona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,80 (s, 1H), 8,95-8,75 (m amplio, 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>IR (cm⁻¹): 3700-3200, 3300-1800, 1659</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₁H₂₁N₂O₂ [M+H]⁺ 333,1603, medido 333,2</p>
P117	635	<p>Diclorhidrato de (1-amino-1-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)(isoquinolein-5-il)metanona</p> <p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,90 (s, 1H), 8,88 (s amplio, 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>IR (cm⁻¹): 3200-2000, 1659</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₀H₁₉N₂O [M+H]⁺ 303,1497, medido 303,1511</p>
P118	637	<p>Clorhidrato de {4-[(1S)-1-aminoetil]-2- metilfenil}(isoquinolein-5-il)metanona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 amplio, 1H), 7,48 (d amplio, 1H), 7,42 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,56 (d, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3468, 3000-2000, 1657</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉H₁₉N₂O [M+H]⁺ 291,1497, medido 291,1521</p> <p>Pureza óptica: (columna ADH 5 μm 4,6 x 250 mm, eluyente: EtOH/dietilamina 100/0,1, detección: 270 nm): > 99% (ausencia de P2)</p>
P120	647	<p>Diclorhidrato de (1-amino-6-metoxi-2-dihidro-1H-inden-5-il)(isoquinolein-5-il)metanona</p> <p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,70 (s amplio, 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>IR (cm⁻¹): 3600-3300, 3100-2000, 1647</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₀H₁₉N₂O₂ [M+H]⁺ 319,1447, medido 319,1432</p>
P126	688	<p>Diclorhidrato de [4-(1-aminoetil)-2- hidroxifenil](isoquinolein-5-il)metanona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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(fm), 1H), 4,41 (m, 1H), 1,53 (d, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3600-2000, 1630</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₈H₁₇N₂O₂ [M+H]⁺ 293,1290, medido 293,1284</p>
P132	718	<p>Clorhidrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2-fluor-3-(2-metilpropoxi)benzoil]isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,55 (d, 3H), 1,00 (d, 6H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3220-2450, 1664, 1628</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₂H₂₄FN₂O₃ [M+H]⁺ 383,1771, medido 383,1760</p>
P141	757	<p>Diclorhidrato de {4-[(1R)-1-aminoetil]fenil}(8- cloroisoquinolein-5-il)-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,76 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,68 (s amplio, 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>IR (cm⁻¹): 3200-2000, 1655-1643</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₈H₁₅ClN₂O [M+H]⁺ 311,095, medido 311,093</p>

Los productos **P9**, **P10**, **P22** y **P23** se obtienen por separación de los productos racémicos correspondientes:

El producto **P6** en forma de base libre (3,4 g) se cromatografía mediante cromatografía de alta presión sobre soporte quirál (columna OD, eluyente CH₃CN, detección: 255 nm) para obtener, después de salificación, los productos **P9** y **P10**.

Producto	Resulta de	Nomenclatura Descripción analítica
P9	P6	<p>Diclorhidrato de {4-[(1R)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (300 MHz; DMSO-d₆): δ 9,79 (s, 1H); 8,90 (d, 1H); 8,85 (s amplio, 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) IR (cm⁻¹): 3200-2200, 1668 HRMS (ESI): m/z calculado para C₁₈H₁₄F₂N₂O [M+H]⁺; 313,1152 hallado 313,1140 Pureza óptica: (columna Kromasil Cellucoat 4,6 x 250 mm, eluyente: heptano/EtOH/dietilamina 70/30/0,1, detección: 252 nm): > 99% (ausencia de P10) α_D (589 nM) = 2,49 (c = 0,008 g/ml, MeOH) a 20°C</p>
P10	P6	<p>Diclorhidrato de {4-[(1S)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (300 MHz; DMSO-d₆): δ 9,79 (s, 1H); 8,90 (d, 1H); 8,85 (s amplio, 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) IR (cm⁻¹): 3200-2200, 1670 HRMS (ESI): m/z calculado para C₁₈H₁₄F₂N₂O [M+H]⁺; 313,1152 hallado 313,1141 Pureza óptica: (columna Kromasil Cellucoat 4,6 x 250 mm, eluyente: heptano/EtOH/dietilamina 70/30/0,1, detección: 252 nm): > 99% (ausencia de P9) α_D (589 nM) = -2,2 (c = 0,008 g/ml, CHCl₃) a 20°C</p>

5

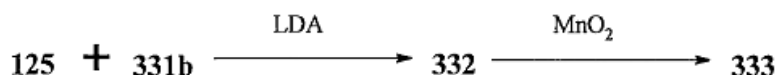
El producto **P11** en forma de base libre (1,8 g) se cromatografía mediante cromatografía de alta presión sobre soporte quirál (columna AD, eluyente MeOH, detección: 295 nm) para obtener, después de salificación, los productos **P22** y **P23**.

Producto	Resulta de	Nomenclatura Descripción analítica
P22	P11	<p>Diclorhidrato de {4-[(1S)-1-aminoetil]-2-clorofenil}(isoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆): 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 amplio, 1H); 7,70 (m, 2H); 4,55 (m, 1H); 1,60 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3000-2500, 1661 MS (DEI 70 eV): m/z medido para C₁₈H₁₅Cl₁F₁N₂O 310,1 Pureza óptica: (columna ADH 5 μm 4,6 x 250 mm, eluyente: EtOH/heptano /dietilamina 70/30/0,1, detección: 235 nm): > 99% (ausencia de P23)</p>
P23	P11	<p>Diclorhidrato de {4-[(1R)-1-aminoetil]-2-clorofenil}(isoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆): 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 amplio, 1H); 7,70 (m, 2H); 4,55 (m, 1H); 1,60 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3000-2500, 1660 MS (DEI 70 eV): m z medido para C₁₈H₁₅Cl₁F₁N₂O 310,1 Pureza óptica: (columna ADH 5 μm 4,6 x 250 mm, eluyente: EtOH/heptano /dietilamina 70/30/0,1, detección: 235 nm): > 99% (ausencia de P22)</p>

Protocolo XXI: Método alternativo de preparación de los compuestos de fórmula (I) donde X representa -C(=O)-

10

Los compuestos de fórmula (I) donde X representa -C(=O)- se pueden preparar también mediante reacción de acoplamiento a través de orto-metalación dirigida según el siguiente ejemplo de síntesis del producto intermedio **333**:



Producto intermedio 332: [(1R)-1-{3-[(1-etoxiisquinolein-5-il)(hidroxi)metil]-2,4-difluorofenil}etil]carbamato de terc-butilo

5 A una solución del producto intermedio **331b** (35 g, 137 mmol) en THF (700 ml) enfriada a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno se le añade una solución de LDA 2N en heptano/THF/etilbenceno (170 ml, 342 mmol) manteniendo una temperatura inferior a -75°C. La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 30 minutos y después se añade una solución del producto intermedio **125** (28,8 g, 143 mmol) en 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 después se deja que vuelva a subir a temperatura ambiente. El THF se elimina bajo presión reducida. La fase acuosa se extrae con 2 x 350 ml de AcOEt y después las fases orgánicas se reúnen y se evaporan bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice (eluyente = CH₂Cl₂/AcOEt: 70/30). Se obtiene el producto intermedio **332** (56,3 g) en forma de un sólido amarillento.

10 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): 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 amplio, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,53 (quad, 2H), 1,42 (t, 3H), 1,38-1,22 (m, 12H), 1,35 (d, 3H).

15 **RMN ¹⁹F**: -119, -115

IR (cm⁻¹): 3331, 1689, 1572, 1161

Producto intermedio 333: [(1R)-1-{3-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-2,4-difluorofenil}etil]carbamato de terc-butilo

El producto intermedio **332** se transforma en el producto intermedio **333** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **127** (Protocolo XX).

20 **RMN ¹H** (300/400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,65 (quad, 1H), 7,55 (d amplio, 1H), 7,30 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (m, 9H), 1,3 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3300, 1676, 1250

Esta secuencia se utiliza para preparar los siguientes productos intermedios:

25 *Producto intermedio 236: N-{5-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-4,6-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}-2-metilpropano-2-sulfonamida*

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **234** y **125**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 1H), 2,96-2,78 (m, 2H), 2,50-2,05 (m, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,19 (s, 9H)

IR (cm⁻¹): 3200, 1668

30 *Producto intermedio 262: N-{6-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-5,7-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}-2-metilpropano-2-sulfonamida*

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **260** y **125**.

35 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 2H), 3,20-2,90 (2m, 2H), 2,40-2,20 (2m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,05 (s, 9H)

IR (cm⁻¹): 3215, 1738, 1670

Producto intermedio 271: (1-{4-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-2,3-difluorofenil}-etil)carbamato de terc-butilo

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **269** y **125**.

40 **RMN ¹H** (300/400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,47 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,70 (d amplio, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 4,95 (quint, 1H), 4,55 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s amplio, 9H), 1,35 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3345, 1671, 1523

Producto intermedio 296: [(1R)-1-{4-[(1-etoxi-3-metilisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil]carbamato de terc-butilo

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **288** y **294**.

45 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,50 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,55 (d amplio, 1H), 7,15 (d amplio, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,40 (d, 6H)

IR (cm⁻¹): 3400, 1679, 1260

Producto intermedio 305: [(1R)-1-{4-[(1-etoxi-4-metilisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil]carbamato de terc-butilo

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **288** y **303**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (t, 3H)
IR (cm⁻¹): 3387, 1686, 1668

- 5 *Producto intermedio 319 N-[5-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-4,6-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinaida*

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **317** y **125**.

- 10 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 1H), 2,96-2,78 (m, 2H), 2,50-2,05 (m, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,19 (s, 9H)
IR (cm⁻¹): 3200, 1734, 1668, 1033

Producto intermedio 326: [(1S)-1-{3,5-difluor-4-[(4-metilisoquinolein-5-il)carbonil]-fenil}etil]carbamato de terc-butilo

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **324** y **321**.

- 15 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁻¹): 3392, 1685, 1635

Producto intermedio 328: [(1S)-1-{4-[(1-etoxi-4-metilisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil]carbamato de terc-butilo

Obtenido a partir de **326** de acuerdo con el protocolo descrito para **182**.

- 20 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,53 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (d amplio, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,62 (d amplio, 1H), 7,30 (m, 2H), 4,81 (quint, 1H), 4,64 (quad, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,55 (t, 3H), 1,48 (s amplio, 9H), 1,41 (d, 3H)
LCMS [M+H]⁺ = 471.

Producto intermedio 336: N-[(1S)-1-{3-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-2,4-difluorofenil}etil]-2-metilpropano-2-sulfinaida

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **334** y **125**.

- 25 **RMN ¹H** (300/400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,48 (t, 3H), 1,12 (s, 9H)
IR (cm⁻¹): 1669, 1048

Producto intermedio 339: N-[5-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-4,6-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinaida

- 30 Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **337** y **125**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,60 (ddd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 4,90 (quad, 1H), 4,60 (quad, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,50 (t, 3H), 1,20 (s, 9H)
IR (cm⁻¹): 3240, 1667, 1633, 1605, 1568, 815, 758

- 35 *Producto intermedio 345: {(1R)-6-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-5,7-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}carbamato de terc-butilo*

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **343** y **125**.

- 40 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,20 (quad, 1H), 4,60 (quad, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,50 (t, 3H), 1,35 (s, 9H)
IR (cm⁻¹): 3430, 1672, 1635, 1575, 1517, 1162

Producto intermedio 348: {(1S)-6-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-5,7-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}carbamato de terc.-butilo

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **346** y **125**.

- 45 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,20 (quad, 1H), 4,60 (quad, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,50 (t, 3H), 1,35 (m, 9H)
IR (cm⁻¹): 3430, 1673, 1636, 1575, 1517, 1162

Producto intermedio 369: (1-{4-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluor-2-metoxifenil}etil)carbamato de terc-butilo

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **367** y **125**.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,60 (quad, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)

RMN ¹⁹F: -118, -129

5 **IR (cm⁻¹)**: 3390, 1682, 1675, 1517, 1162, 851-738

Producto intermedio 375: (1-{4-[(1-etoxi-3-metilisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluor-2-metoxifenil}etil)carbamato de terc-butilo

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

10 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,50 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,40 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)

RMN ¹⁹F: -118, -129

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

Producto intermedio 380: (2-{4-[(1-etoxi-4-metilisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}propan-2-il)carbamato de terc-butilo

15 Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **378** y **303**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,45 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 4,55 (quad, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s amplio, 9H)

IR (cm⁻¹): 3310, 1718, 1688, 1627

Producto intermedio 389: [1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3-fluor-2-metoxifenil}etil]carbamato de terc-butilo

20 Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **387** y **125**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,46 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,57 (quad, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,29 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3354, 1703, 1660

Producto intermedio 403: N-[(1R)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluor-2-metoxifenil}etil]-2-metilpropano-2-sulfonamida

25

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **401** y **125**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 5,80 (d, 1H), 4,75 (quint, 1H), 4,60 (quad, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,15 (s, 9H)

IR (cm⁻¹): 3245, 1668, 1617, 1569, 816, 757

30 *Producto intermedio 406: N-[(1S)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluor-2-metoxifenil}etil]-2-metilpropano-2-sulfonamida*

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **404** y **125**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 5,55 (d, 1H), 4,80 (quint, 1H), 4,60 (quad, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,50 (d, 3H), 1,15 (s, 9H)

35 **IR (cm⁻¹)**: 3230, 1668, 1617, 1569, 815, 757

Producto intermedio 417: {5-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-4,6-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}carbamato de terc-butilo

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **415** y **125**.

40 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (dd, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,00 (dd, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,60 (quad, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,45 (t, 3H), 1,45 (s, 9H)

IR (cm⁻¹): 3385, 1680, 1662, 1569, 1511, 1162

Producto intermedio 425: {5-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-4,6-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}carbamato de terc-butilo

Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **423** y **125**.

45 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (dd, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,00 (dd, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,60 (quad, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,45 (t, 3H), 1,45 (s, 9H)

IR (cm⁻¹): 3385, 1680, 1662, 1569, 1510

Producto intermedio 432: (1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2-etil-3,5-difluorofenil}etil)carbamato de terc-butilo

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

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,54 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,57 (quad, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,46 (t, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,33 (d, 3H), 1,16 (t, 3H)

5 **IR (cm⁻¹):** 3358, 1677, 1631

Producto intermedio 446: (1-{6-(benciloxi)-3-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2,4-difluorofenil}etil)carbamato de terc-butilo

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

10 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,50 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,0 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,6-7,3 (m, 5H), 7,05 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (m, 12H)

RMN ¹⁹F: -112,5, -115,5

IR (cm⁻¹): 3490, 1709

Producto intermedio 467: (2-{3-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2,4-difluorofenil}-propan-2-il)carbamato de terc-butilo

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

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,54 (d, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,30 (s amplio, 1H), 7,22 (t, 1H), 4,58 (quad, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (m, 9H)

RMN ¹⁹F: -117,2, -116,2

IR (cm⁻¹): 3345, 1697, 1672

20 *Producto intermedio 480: N-(1-{3-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2,4-difluorofenil}propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida*

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

25 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,56 (d, 1H), 8,19 (2d, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,72 (2m, 2H), 7,31 (t, 1H), 5,50 (d, 1H), 4,59 (quad., 2H), 4,40 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,48 (t, 3H), 1,08 (s, 9H), 0,87 (t, 3H)

IR (cm⁻¹): 3197, 1670, 1264, 1050, 1018

Producto intermedio 486: 2-{3-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2,4-difluorofenil}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

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

30 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,45 (d, 1H), 8,17 (2d, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,61 (quad, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,48 (t, 3H), 1,29 (s, 9H)

IR (cm⁻¹): 1694, 1674, 1159

Pureza óptica (SFC: columna ID 3 μm 4,6 x 250 mm; CO₂ / (isopropanol/n- butilamina: 100/0,5): 75 / 25; detección: 254 nm): > 99%.

Producto intermedio 494: [(1R)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}propil]carbamato de terc-butilo

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

35 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d amplio, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,55 (m y quad, 3H), 1,7 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,4 (s, 9H), 0,9 (t, 3H)

Producto intermedio 501: (1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo

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

40 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,54 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,22 (m, 2H), 4,58 (quad, 2H), 4,39 (t, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,48 (t, 3H), 1,38 (s amplio, 9H), 0,9-0,79 (2d, 6H)

RMN ¹⁹F: -113,1

IR (cm⁻¹): 3354, 1678, 1633

Producto intermedio 507: (1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}-butil)carbamato de terc.-butilo

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

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,45 (d amplio, 1H), 7,2 (d amplio, 2H), 4,6 (m, 1H), 4,58 (quad, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,4 (s amplio, 9H), 1,3 (m, 2H), 0,9 (t, 3H)

IR (cm⁻¹): 3350, 1676, 1160

Producto intermedio 512: (1-{4-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}-3-metilbutil)carbamato de terc-butilo

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

5 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 1,65-1,45 (m, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,4 (s, 9H), 0,95 (2d, 6H)
IR (cm⁻¹): 3380, 1681, 1673, 1663

Producto intermedio 523: 2-{3-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-2,4-difluorofenil}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

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

10 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,56 (d, 1H), 8,18 (2d, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,62 (quad, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,35-1,8 (2m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,5 (t, 3H), 1,29 (s, 9H)
IR (cm⁻¹): 1682, 1667
Pureza óptica (SFC: columna ID 3 μm 4,6 x 250 mm; CO₂ / (isopropanol/n- butilamina: 100/0,5): 75 / 25; detección: 254 nm): > 99%.

Producto intermedio 528: N-(1-{3-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-2-fluorofenil}etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

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

20 **RMN ¹H** (300/400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,50 (d amplio, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,87 (d amplio, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,77 (td, 1H), 7,57 (td, 1H), 7,38 (t, 1H), 4,64 (quint., 1H), 4,56 (quad., 2H), 1,47 (d, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,07 (s, 9H)
RMN ¹⁹F: -118
IR (cm⁻¹): 1663, 1051, 3203

Producto intermedio 552: (1-{2-(benciloxi)-4-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil)carbamato de terc-butilo

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

25 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,56 (d, 1H), 8,2-8,16 (2d, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,11 (AB, 2H), 5,12 (m, 1H), 4,58 (quad, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,39 (s amplio, 12H), 1,27 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3358, 1679

Producto intermedio 560: (1-{3-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-2,4-difluor-6-metilfenil}etil)carbamato de terc-butilo

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

30 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,53 (d, 1H), 8,19-8,12 (2d, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,88 (quint, 1H), 4,58 (quad, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,36 (d, 3H), 1,33-1,25 (2s amplios, 9H)
IR (cm⁻¹): 3340, 1705, 1670, 1258, 1162

Producto intermedio 698: [{4-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}(3-metoxifenil)metil]carbamato de terc-butilo

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

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H), 5,95 (m, 1H), 4,55 (quad., 2H), 3,75 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s amplio, 9H)
IR (cm⁻¹): 3342, 2980, 1675, 1632-1612, 1568, 1250, 1159

40 *Producto intermedio 704: (2-ciclohexil-1-{4-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil)carbamato de terc-butilo*

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

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,45 (dl, 1H, NH), 7,20 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,55 (quad., 2H), 1,85-0,90 (m, 13H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 9H)
IR (cm⁻¹): 3359, 2924-2854, 1680-1634, 1616, 1526, 1252, 1164

45 *Producto intermedio 708: (Ciclohexilmetil)(1-{4-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-3,5- difluorofenil}etil)carbamato de terc-butilo*

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

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,53 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,15 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,56 (quad., 2H), 3,10 (m, 2H), 1,75-075 (m, 11H), 1,58 (d, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (s amplio, 9H)

IR (cm⁻¹): 1674, 1632, 1254-1150, 957, 816, 757

Producto intermedio 710: (1-{4-[(1-etoxi-3-metilisquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil)carbamato de terc-butilo

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

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,50 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,55 (quad., 2H), 2,55 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s amplio, 9H), 1,35 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3349, 1672

Producto 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 producto intermedio resultante del acoplamiento de **378** y **294**.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,45 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,35 (m, 1H, NH), 7,20 (d, 2H), 4,55 (quad., 2H), 2,55 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s amplio, 9H)
IR (cm⁻¹): 3331, 1687, 1669

Producto intermedio 734: (1-{4-[(1-etoxi-3-metilisquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluor-2-metoxifenil}etil)carbamato de terc-butilo

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

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,40 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)
RMN ¹⁹F: -118, -129
IR (cm⁻¹): 3259, 1697-1663

20 *Producto intermedio 741: [1-{4-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-3-fluor-2-metoxifenil}etil]carbamato de terc-butilo*

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

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,50 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,55 (d, 1H, NH), 7,40 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 5,00 (quint., 1H), 4,60 (quad., 2H), 3,85 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,35 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3410, 1709, 1665, 1616, 1570, 1265, 1160, 813, 757

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

Producto intermedio 546: (1-{4-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-2-fluor-3-metoxifenil}etil)carbamato de terc-butilo

30 El producto intermedio **546** se obtiene por reacción de sustitución nucleófila (MeONa/DMF) a partir del producto intermedio **271**: 4,8 g (10,5 mmol) del producto intermedio **271** se disuelven en 150 ml de DMF bajo corriente de nitrógeno. Luego se añaden de una sola vez 1,5 g (27,75 mmol, 2,6 eq.) de metilato de sodio en polvo. Se agita a temperatura ambiente a lo largo de la noche. Un control por HPLC después de 16 horas a temperatura ambiente solo muestra un 40% de producto formado. Se añaden 1,5 g (27,75 mmol, 2,6 eq.) de metilato de sodio en polvo y se agita durante 6 horas adicionales. Se hidroliza por adición de agua helada. Se extrae 3 veces con 250 ml de acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y después se filtra y se evapora en seco. Se obtienen 18 g

35 de un aceite que todavía contiene DMF. El residuo se recoge en 200 ml de agua, se extrae 5 veces con 200 ml de éter. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora en seco. Se obtienen 4,89 g de un aceite anaranjado, que se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice, (eluyente: gradiente CH₂Cl₂-AcOEt: 99-1 a 90-10) para obtener 1,55 g del producto intermedio **546** en forma de un merengue amarillo y 1,6 g de fracciones impuras.
40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,44 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 4,94 (quint, 1H), 4,56 (quad, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,36 (d, 3H)
RMN ¹⁹F: -137,1
IR (cm⁻¹): 3342, 1701, 1664

El producto intermedio **554** se obtiene a partir de **552** de acuerdo con la siguiente secuencia:

45 *Producto intermedio 553: (1-{4-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluor-2-hidroxifenil}etil)carbamato de terc-butilo*

Una solución de **552** (6,7 g, 12 mmol) en una mezcla de etanol/AcOEt (500 ml, 1/1) se hidrogena a presión atmosférica de H₂ y a 60°C en presencia de Pd/C 10% (0,2 g) durante 7 horas. El catalizador se filtra y la concentración del filtrado conduce al producto intermedio **553** en forma de un sólido (5,7 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,88 (s amplio, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,19-8,13 (2d, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,47 (d amplio, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,03 (quint, 1H), 4,57 (quad, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,39 (s amplio y d, 12H), 1,29 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3350, 3500-2600, 1675

5 *Producto intermedio 554: Trifluorometanosulfonato de 6-{1-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-3-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-2,4-difluorofenilo*

Una solución a 0°C de **553** (5,6 g, 11 mmol) en piridina (45 ml) se trata con anhídrido triflico (3,36 g, 11 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y después se enfría de nuevo a 0°C y se trata con anhídrido triflico (0,2 eq.) hasta conversión total. La piridina se evapora bajo vacío, el residuo se recoge con agua y AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y después se concentra. Mediante cromatografía sobre sílice (eluyente CH₂Cl₂/AcOEt 100/0 a 95/5) se obtiene el producto intermedio **554** en forma de un sólido (6,2 g).

10 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,59 (d, 1H), 8,23-8,19 (2d, 2H), 8,17 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,71 (d amplio, 1H), 7,5 (d, 1H), 4,97 (quint, 1H), 4,57 (quad, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,4 (d, 3H), 1,38 (s amplio, 9H)

IR (cm⁻¹): 3375, 1675

15 **LCMS [M+H]⁺:** 604

El producto intermedio **448** se obtiene en dos etapas a partir del producto intermedio **446**: el producto intermedio **446** se transforma en el fenol **447** de acuerdo con el protocolo descrito para la obtención de **553**. El fenol **447** se trata con yoduro de metilo de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **93**.

20 *Producto intermedio 448: (1-{3-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-2,4-difluor-6-metoxifenil}etil)carbamato de terc-butilo*

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 amplio, 1H), 5,1-4,9 (m, 1H), 4,57 (quad, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,4-1,3 (s amplio, 12H)

IR (cm⁻¹): 3455, 1707, 1163

El producto intermedio **554** se utiliza para preparar los productos intermedios **555** y **562**:

25 *Producto intermedio 555: (1-{4-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluor-2-metilfenil}etil)carbamato de terc-butilo*

Una mezcla de **554** (1 g, 1,65 mmol), de trimetil-boroxina (0,42 g, 3,3 mmol), de K₂CO₃ (0,91 g, 6 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) desgasificada con N₂ durante 15 minutos se trata con Pd(PPh₃)₄ (0,38 g, 0,3 mmol). El medio se calienta a reflujo 1 hora. Después de volver a temperatura ambiente, el sólido se filtra y el filtrado se concentra bajo vacío. Mediante cromatografía sobre sílice (eluyente CH₂Cl₂/AcOEt de 100/0 a 50/50) se obtienen 0,7 g del producto intermedio **555**.

30 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,54 (d, 1H), 8,2-8,15 (2d, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,59 (d amplio, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,9 (quint, 1H), 4,57 (quad, 2H), 2,22 (s amplio, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,38-1,26 (2s amplios, 9H), 1,3 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3369, 1682-1672

LCMS [M+H]⁺: 470

35 El producto intermedio **562** se obtiene a partir del producto intermedio **554** de acuerdo con la secuencia:

Producto intermedio 561: (1-{2-etenil-4-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil)carbamato de terc-butilo

A una solución desgasificada con N₂ del producto intermedio **554** (1 g) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añaden vinil-tributil-estaño (0,58 g) y Pd(PPh₃)₄ (50 mg) y LiCl (0,2 g). La mezcla se calienta a 100°C durante 2 horas. Después de volver a temperatura ambiente, el medio se trata con una disolución acuosa de KF al 10%, las sales se filtran y el filtrado se extrae mediante AcOEt. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra bajo vacío. Mediante cromatografía sobre sílice (eluyente CH₂Cl₂/AcOEt de 100/0 a 90/5) se obtiene el producto intermedio **561** en forma de un sólido amorfo (0,7 g).

40 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,21-8,18 (2d, 2H), 8,09 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,62 (d amplio, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 5,69 (d, 1H), 5,66 (d, 1H), 4,98 (quint, 1H), 4,57 (quad, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,38-1,26 (2s amplios, 9H), 1,3 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3367, 1683-1670

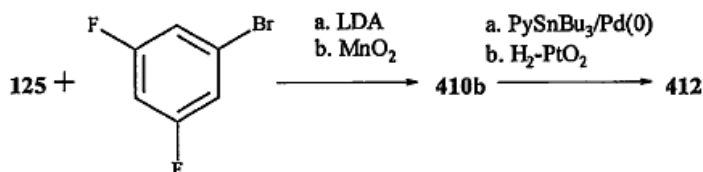
El tratamiento del producto intermedio **561** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **395** a conduce a la obtención de **562**.

50 *Producto intermedio 562: (1-{4-[(1-etoxiisquinolein-5-il)carbonil]-2-etil-3,5-difluorofenil}etil)carbamato de terc-butilo*

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,54 (d, 1H), 8,2-8,15 (2d, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,6 (d amplio, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,94 (quint, 1H), 4,57 (quad, 2H), 2,74-2,64 (2m, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,38 (s amplio, 9H), 1,33 (d, 3H), 1,16 t, 3H)

LCMS [M+H]⁺: 484

- 5 El producto intermedio **412** se obtiene de acuerdo con el siguiente protocolo:



Producto intermedio 410b: (4-bromo-2,6-difluorofenil)(1-etoxiisquinolein-5-il)metanona

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

- 10 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 4,60 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H)
IR (cm⁻¹): 1668.

Producto intermedio 412: [2,6-difluor-4-(piperidin-2-il)fenil](1-etoxi-isoquinolein-5-il)metanona

Etapa 1:

- 15 A una solución desgasificada con nitrógeno del producto **410b** (1,1 g) en DMF anhidro (20 ml) se le añade 2-(tributylestannil)piridina (1 g, 2,7 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (500 mg, 0,43 mmol). El medio de reacción se calienta a 100°C durante 20 horas y después se diluye con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se decanta, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice (eluyente: gradiente CH₂Cl₂-AcOEt: 99-1 a 85-15). Se obtiene el producto intermedio previsto (700 mg) en forma de un sólido blanco.

- 20 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,75 (dd, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,21 (dd, 2H), 8,18 (m, 2H), 8,04 (d, 2H), 7,99 (td, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 4,58 (quad, 2H), 1,46 (t, 3H)
IR (cm⁻¹): 1668

Etapa 2:

- 25 A una solución del producto intermedio arriba obtenido (700 mg, 1,79 mmol) en 45 ml de metanol se le añaden 0,4 ml de una solución concentrada de HCl al 37% y 140 mg de PtO₂. La mezcla de reacción se hidrogena a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica de H₂ durante 15 horas. El catalizador se filtra y el filtrado se concentra bajo vacío. El residuo suspendido 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 MgSO₄, se filtra y se evapora bajo vacío. El producto se purifica en Phase Strategy RP 15 μm, eluyente: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético. Después de evaporación del acetonitrilo, la fase acuosa se basifica por adición de sosa 10N y después se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora bajo vacío. Se obtiene el producto intermedio **412** (180 mg) en forma de un aceite que cristaliza a temperatura ambiente.

- 30 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,54 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,57 (quad., 2H), 3,78 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,46 (t, 3H), 1,60-1,30 (m, 3H)
IR (cm⁻¹): 1667

- 35 Los productos **P66** y **P134** se obtienen respectivamente a partir de los productos intermedios **380** y **732** de acuerdo con el procedimiento descrito para el producto **P68**.

Los otros productos intermedios de cetona obtenidos mediante el protocolo **XXI** se desprotegen en medio ácido (HCl 4N o éter clorhídrico 2N) para obtener los productos finales de acuerdo con los procedimientos descritos para los productos **P17** y **P110**.

Producto	Resulta de	Nomenclatura Descripción analítica
----------	------------	------------------------------------

Producto	Resultado de	Nomenclatura Descripción analítica
P41	236	<p>Clorhidrato de 5-[(1-amino-4,6-difluor-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-5-il)carbonil]isoquinolein-1(2<i>H</i>)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11,60 (s, 1H), 8,65 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (d y t, 2H), 7,40 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,12 (m, 1H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 1687-1671, 1629</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉H₁₅F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 341,1102, medido 341,1107</p>
P44	262	<p>Clorhidrato de 5-[(3-amino-4,6-difluor-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-5-il)carbonil]isoquinolein-1(2<i>H</i>)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 11,70 (s, 1H), 8,65 (s amplio, 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>IR (cm⁻¹): 3250-2480, 1687-1672</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉H₁₅F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 341,1102, medido 341,1107</p>
P46	271	<p>Clorhidrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2,3-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2<i>H</i>)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11,60 (m, 1H), 9,00-8,50 (m, 3H), 8,50 (d amplio, 1H), 7,85 (d amplio, 1H), 7,65 (t amplio, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,70 (quad, 1H), 1,6 (d, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3200-1950, 1671, 1632</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₈H₁₅F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 329,1101, medido 329,1102</p>
P49	296	<p>Clorhidrato de 5-[4-[(1<i>R</i>)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil]-3-metilisoquinolein-1(2<i>H</i>)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11,80 (s, 1H), 8,75 (s, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,55 (quad, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3237-2450, 1687-1672, 1622</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉H₁₇F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 343,1258, medido 343,1256</p>
P50	305	<p>Clorhidrato de 5-[4-[(1<i>R</i>)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil]-4-metilisoquinolein-1(2<i>H</i>)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11,60 (s, 1H), 8,75 (s, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,55 (quad, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3158, 3120-2432, 1676, 1633</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉H₁₇F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 343,1258, medido 343,1274</p>
P53	319	<p>Clorhidrato de 5-[(1-amino-4,6-difluor-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-5-il)carbonil]isoquinolein-1(2<i>H</i>)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11,60 (s, 1H), 8,65 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,12 (m, 1H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3600-2600, 1687, 1633</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉H₁₅F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 341,1101, medido 341,1101</p> <p>Pureza óptica (SFC: columna AD 3 μM 4,6 x 250 mm; eluyente: CO₂ / (isopropanol/dietilamina: 100/0,5): 70 / 30; detección: 255 nm): > 99% (ausencia de P58)</p>
P55	328	<p>Clorhidrato de 5-[4-[(1<i>S</i>)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil]-4-metilisoquinolein-1(2<i>H</i>)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11,50 (s, 1H), 8,65 (m, 3H), 8,48 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 4,55 (s amplio, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)</p> <p>RMN ¹⁹F: -108,2</p> <p>IR (cm⁻¹): 3500-2500, 1680, 1632</p> <p>MS (DEI 70 eV): m/z 342,1</p>

Producto	Resulta de	Nomenclatura Descripción analítica
P56	333	<p>Clorhidrato de 5-{3-[(1R)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoi}]isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,80 (s amplio, 1H), 8,80 (s amplio, 3H), 8,55 (d, 1H), 8,00 (d y dd, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (t y d, 3H), 4,62 (quad, 1H), 1,60 (d, 3H)</p> <p>RMN ¹⁹F: -112, -115</p> <p>IR (cm⁻¹): 3450-2480, 1668, 1619, 1589, 1273-1237</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₈H₁₅F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 329,1102, medido 329,1115</p> <p>Pureza óptica (SFC: columna ID 5 μM 4,6 x 250 mm; eluyente: CO₂ / (isopropanol/n-butilamina: 100/0,5): 75 / 25; detección: 254 nm): > 99% (ausencia de P57)</p> <p>α_D (589 nM) = -3,09 (c = 0,0097 g/ml, DMSO) a 20°C</p>
P57	336	<p>Clorhidrato de 5-{3-[(1S)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoi}]isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,80 (s amplio, 1H), 8,80 (s amplio, 3H), 8,60 (d, 1H), 8,00 (d y dd, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,50 (t y d, 3H), 4,68 (quad, 1H), 1,62 (d, 3H)</p> <p>RMN ¹⁹F: -111, -115</p> <p>IR (cm⁻¹): 3450-2480, 1674, 1612, 1589, 1262-1222</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₈F₂H₁₅N₂O₂ [M+H]⁺ 329,1102, medido 329,1105</p> <p>Pureza óptica (SFC: columna ID 5 μM 4,6 x 250 mm; eluyente: CO₂ / (isopropanol/n-butilamina: 100/0,5): 75 / 25; detección: 254 nm): > 99% (ausencia de P56)</p> <p>α_D (589 nM) = 3,43 (c = 1, DMSO) a 20°C</p>
P58	339	<p>Clorhidrato de 5-[(1-amino-4,6-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)carbonil]isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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>IR (cm⁻¹): 3410-2390, 1675, 1632, 1600, 879-740</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉H₁₅F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 341,1101, medido 341,1104</p> <p>Pureza óptica (SFC: columna AD 3 μM 4,6 x 250 mm; eluyente: CO₂ / (isopropanol/ dietilamina: 100/0,5): 70/30; detección: 255 nm): > 99% (ausencia de P53)</p>
P59	345	<p>Clorhidrato de 5-[(3R)-3-amino-4,6-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]carbonil]isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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>IR (cm⁻¹): 3200-2300, 1657, 1628</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉H₁₅F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 341,1102, medido 341,1104</p> <p>Pureza óptica (SFC: columna AD-H 3 μM 4,6 x 250 mm; eluyente: CO₂ / (metanol/butilamina: 100/0,5): 65 / 35; detección: 308 nm): > 99% (ausencia de P60)</p> <p>α_D (589 nM) = -27,7 (c = 0,009 g/ml, MeOH) a 20°C</p>
P60	348	<p>Clorhidrato de 5-[(3S)-3-amino-4,6-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]carbonil]isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,70 (m, 1H), 8,65 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (2d, 2H), 7,30 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,2 (m, 1H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3200-2300, 1657, 1627</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉H₁₅F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 341,1102, medido 341,1101</p> <p>Pureza óptica (SFC: columna AD-H 3 μM 4,6 x 250 mm; eluyente: CO₂ / (metanol/butilamina: 100/0,5): 65 / 35; detección: 308 nm): > 99% (ausencia de P59)</p>

Producto	Resultado de	Nomenclatura Descripción analítica
P63	369	Clorhidrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2,6-difluor-3- metoxibenzoil]isoquinolein-1(2H)ona RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,70 (m, 1H), 8,80 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (s amplio, 2H), 4,70 (quad, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3410-2080, 1666, 1629, 1610, 1589, 832-702 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₉ H ₁₇ F ₂ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺ 359,1207, medido 359,1232
P65	375	Clorhidrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2,6-difluor-3- metoxibenzoil]-3-metilisoquinolein-1(2H)ona RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,70 (m, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,70 (quad, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3430-2250, 1666, 1632, 1595, 838-687 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₂₀ H ₁₉ F ₂ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺ 373,1364, medido 373,1365
P66	380	Metanosulfonato de 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2,6- difluorobenzoil]-4-metilisoquinolein-1(2H)ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,50 (d, 1H), 8,70-8,50 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,15 (d amplio, 1H), 1,95 (s amplio, 3H), 1,65 (s, 6H) IR (cm⁻¹): 3300-2200, 1682, 1634, 1162, 1035 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₂₀ F ₂ H ₁₉ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 357,1415, medido 357,1423 m/z teórico para C ₂₀ F ₂ H ₁₉ N ₂ O ₂ [M+H-NH ₃] ⁺ 340,1149, medido 340,1142
P67	389	Clorhidrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2-fluor-3- metoxibenzoil]isoquinolein-1(2H)ona, enantiómero 1 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,57 (d, 1H), 8,55 (m, 3H), 8,47 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,67 (quad, 1H), 3,93 (d, 3H), 1,52 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3300-2500, 1665, 1627 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₉ H ₁₈ FN ₂ O ₃ [M+H] ⁺ 341,1301, medido 341,1297; m/z teórico para C ₁₉ FH ₁₈ N ₂ O ₃ [M+H-NH ₃] ⁺ 324,1036, medido 324,1014 Pureza óptica (columna AD-H 5 μM 4,6 x 250 mm; eluyente: EtOH/CH ₃ CN/butilamina: 95/5/0,1); detección: 260 nm): > 99% α _D (589 nM) = -6,99 (c = 0,01 g/ml, MeOH) a 20°C
P70	395	Clorhidrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2,6-difluorobenzoil]-4-etilisoquinolein-1(2H)ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,60 (d, 1H), 8,75 (s amplio, 3H), 8,47 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 4,52 (s amplio, 1H), 2,33 (quad, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,10 (t, 3H) RMN ¹⁹F: -108,7 IR (cm⁻¹): 3300-2000, 1676, 1631 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₂₀ H ₁₉ F ₂ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 357,1415, medido 357,1415
P72	403	Clorhidrato de 5-[4-[(1R)-1-aminoetil]-2,6-difluor-3-metoxibenzoil]isoquinolein-1(2H)ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,70 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,55 (m, 3H), 7,95 (dd, 1H), 7,60 (t y dd, 2H), 7,40 (m, 2H), 4,70 (quad, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,50 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3300-2300, 1687, 1649, 1630, 1589 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₉ H ₁₇ F ₂ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺ 359,1207, medido 359,1189. Pureza óptica (SFC: columna ID 5 μM 4,6 x 250 mm; eluyente: CO ₂ / (isopropanol/butilamina: 100/0,5): 70 / 30; detección: 256 nm): >99% (ausencia de P73)
P73	406	Clorhidrato de 5-[4-[(1S)-1-aminoetil]-2,6-difluor-3-metoxibenzoil]isoquinolein-1(2H)ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,70 (m, 1H), 8,60 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,40 (m, 2H), 4,70 (quad, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,50 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3300-2300, 1687, 1649, 1630, 1589 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₉ H ₁₇ F ₂ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺ 359,1207, medido 359,1215. Pureza óptica (columna ID 5 μM 4,6 x 250 mm; eluyente: CO ₂ /(isopropanol/butilamina: 100/0,5): 70 / 30; detección: 256 nm): >99% (ausencia de P72)

Producto	Resultado de	Nomenclatura Descripción analítica
P75	412	<p>Clorhidrato de 5-[2,6-difluor-4-(piperidin-2-il)benzoil]isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,67 (s amplio, 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>IR (cm⁻¹): 3200-2400, 1673, 1632</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₁H₁₉F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 369,1415, medido 369,1415.</p>
P80	432	<p>Clorhidrato de 5-[4-(1-aminoetil)-3-etil-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 amplio, 2H), 4,65 (quad, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,60 (d, 3H), 1,10 (t, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3500-2250, 1673-1624, 1594, 788-697</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₀H₁₉F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 357,1415, medido 357,1396.</p>
P81	433	<p>Clorhidrato de 5-[4-[(1R)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil]-4-cloroisoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,10-11,60 (s amplio, 1H), 8,90-8,40 (s amplio, 3H), 8,42 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 4,50 (quad, 1H), 1,51 (d, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3600-2400, 1671, 1648</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₈H₁₄ClF₂N₂O₂ [M+H]⁺ 363,0712, medido 363,0706</p> <p>α_D (589 nM) = 4,39 (c = 1, DMSO) a 20°C</p>
P82	434	<p>Clorhidrato de 5-[4-[(1S)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil]-4-cloroisoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,10-11,60 (s amplio, 1H), 8,90-8,40 (s amplio, 3H), 8,42 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 4,50 (quad, 1H), 1,51 (d, 3H)</p> <p>RMN ¹⁹F: -107,2</p> <p>IR (cm⁻¹): 3600-2400, 1681, 1634</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₈H₁₄ClF₂N₂O₂ [M+H]⁺ 363,0712, medido 363,0701</p> <p>α_D (589 nM) = -4,4 (c = 1, DMSO) a 20°C</p>
P85	448	<p>Clorhidrato de 5-[3-(1-aminoetil)-2,6-difluor-4-metoxibenzoil]isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,60 (s amplio, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,29 (s amplio, 3H), 7,93 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,60 (quad, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,52 (d, 6H)</p> <p>RMN ¹⁹F: -109, -115</p> <p>IR (cm⁻¹): 3200-2600, 1674, 1650, 1625, 1144, 1052, 781</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉H₁₇F₂N₂O₃ [M+H]⁺ 359,1207, medido 359,1212.</p>
P88	467	<p>Clorhidrato de 5-[3-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,70 (s, 1H), 8,83 (s amplio, 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)</p> <p>RMN ¹⁹F: -109,7, -112,6</p> <p>IR (cm⁻¹): 3200-2500, 1684, 1625</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉H₁₇F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 343,1258, medido 343,1265.</p>
P90	480	<p>Clorhidrato de 5-[3-(1-aminopropil)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,70 (s amplio, 1H), 8,54 (s amplio, 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>IR (cm⁻¹): 3350-2500, 1675, 1630, 1026, 1006</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉H₁₇F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 343,1258, medido 343,1248</p> <p>Pureza óptica (SFC: columna Whelk (S, S) 5 μm 4,6 x 250 mm; eluyente: CO₂ / (isopropanol/dietilamina: 100/0,5): 70 / 30; detección: 254 nm): >99%</p>

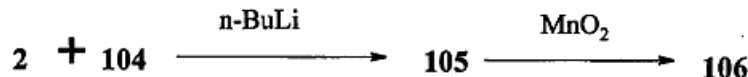
Producto	Resulta de	Nomenclatura Descripción analítica
P91	486	<p>Clorhidrato de 5-[2,6-difluor-3-(pirrolidin-2-il)benzoil]isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,70 (s amplio, 1H), 9,50 (s amplio, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,42 (m, 3H), 4,76 (dd, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,38-2,13-1,99 (m, 4H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3250-2400, 1687, 1667, 787</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₀H₁₇F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 355,1258, medido 355,1267</p> <p>Pureza óptica (SFC: columna ID 5 μM 4,6 x 250 mm; eluyente: CO₂ / (isopropanol/dietilamina: 100/0,5): 70 / 30; detección: 255 nm): > 99% (ausencia de P99)</p>
P92	494	<p>Clorhidrato de 5-[4-[(1R)-1-aminopropil]-2,6- difluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,80 (s amplio, 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>IR (cm⁻¹): 3300-2100, 1670, 1624</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉H₁₇F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 343,1258, medido 343,1248</p>
P93	501	<p>Clorhidrato de 5-[4-(1-amino-2-metilpropil)-2,6- difluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (300-500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,67 (s amplio, 1H), 8,61 (s amplio, 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>IR (cm⁻¹): 3500-2500, 1626, 1524, 1480</p> <p>RMN ¹⁹F: -111,3</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₀H₁₉F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 357,1415, medido 357,1409</p>
P94	507	<p>Clorhidrato de 5-[4-(1-aminobutil)-2,6- difluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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>IR (cm⁻¹): 3200, 2800, 1632</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₀H₁₉F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 357,1415, medido 357,1422</p>
P95	512	<p>Clorhidrato de 5-[4-(1-amino-3-metilbutil)-2,6- difluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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>IR (cm⁻¹): 3165, 2870, 1658, 1216</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₁H₂₁F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 371,1571, medido 371,1576</p>
P99	523	<p>Clorhidrato de 5-[2,6-difluor-3-(pirrolidin-2-il)benzoil] isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,69 (d, 1H), 9,64 (m, 2H), 8,55 (d amplio, 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>IR (cm⁻¹): 3300-2000, 1686, 1666</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₀H₁₇F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 355,1258, medido 355,1266</p> <p>Pureza óptica (SFC: columna ID 5 μM 4,6 x 250 mm; eluyente: CO₂ / (isopropanol/dietilamina: 100/0,5): 70 / 30; detección: 255 nm): > 99% (ausencia de P91)</p>
P100	528	<p>Clorhidrato de 5-[3-(1-aminoetil)-2-fluorobenzoil] isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,57 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,65 (m, 3H), 4,62 (quad, 1H), 1,55 (d, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3167, 3000-2000, 1664, 1630</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₈H₁₆FN₂O₂ [M+H]⁺ 311,1196, medido 311,1195</p> <p>Pureza óptica (SFC: columna ID 3 μM 4,6 x 250 mm; eluyente: CO₂ / (isopropanol/dietilamina: 100/0,5): 70 / 30; detección: 253 nm): > 99% (ausencia de P108)</p>

Producto	Resulta de	Nomenclatura Descripción analítica
P104	546	<p>Clorhidrato de 5-[4-(1-aminoetil)-3-fluor-2- metoxibenzoil]isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,57 (m, 1H), 8,59 (s amplio, 3H), 8,46 (d amplio, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,68 (quad, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,57 (d, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3650-2400, 1678, 1651, 783, 752</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉H₁₈FN₂O₃ [M+H]⁺ 341,1301, medido 341,1292</p>
P105	555	<p>Clorhidrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2,6-difluor-3- metilbenzoil]isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,67 (s amplio, 1H), 8,62 (s amplio, 3H), 8,53 (dd, 1H), 7,88 (d amplio, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 4,69 (quad, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,53 (d, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3350-2000, 1672, 1626</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉H₁₇F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 343,1253, medido 343,1244</p>
P106	560	<p>Clorhidrato de 5-[3-(1-aminoetil)-2,6-difluor-4- metilbenzoil]isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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>IR (cm⁻¹): 2859, 1622, 789-747-709</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉H₁₇F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 343,1253, medido 343,1246</p>
P107	562	<p>Clorhidrato de 5-[4-(1-aminoetil)-3-etil-2,6- difluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,68 (s amplio, 1H), 8,59 (s amplio, 3H), 8,54 (d amplio, 1, 1H), 7,88 (d amplio, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 4,67 (quad, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,13 (t, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3200-2500, 1674, 789</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₀H₁₉F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 357,1409, medido 357,1403</p>
P128	698	<p>Clorhidrato de 5-[4-[amino(3-metoxifenil)metil]-2,6- difluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,65 (s amplio, 1H), 9,30 (s amplio, 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>IR (cm⁻¹): 3300-2400, 1661, 1627-1591, 1259, 783</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₄H₁₉F₂N₂O₃ [M+H]⁺ 421,1364, medido 421,1346</p>
P129	704	<p>Clorhidrato de 5-[4-(1-amino-2-ciclohexiletíl)-2,6- difluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,70 (s amplio, 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>IR (cm⁻¹): 3387, 3150-2600, 2923-2851, 1661-1631, 1591, 1260</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₄H₂₅F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 411,1884, medido 411,1869</p>
P130	708	<p>Clorhidrato de 5-(4-{1-[(ciclohexilmetil)amino]etil}-2,6- difluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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>IR (cm⁻¹): 3163, 3019, 2921-2854, 2661, 1692-1673, 1634-1592, 1437, 1237</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₅H₂₇F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 425,2041, medido 425,2042</p>
P131	710	<p>Clorhidrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2,6-difluorobenzoil]-3-metilisoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 amplio, 1H), 4,55 (quad, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3200-2300, 1672</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉F₂H₁₇N₂O₂ [M+H]⁺ 343,1258, medido 343,1268; m/z teórico para C₁₉H₁₇F₂N₂O₂ [M+H-NH₃]⁺ 326,0993, hallado 326,0991</p>

Producto	Resultado de	Nomenclatura Descripción analítica
P133	730	Clorhidrato de 5-[4-(1-aminoetil)-5-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-fluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,70 (m, 1H), 10,80 (m, 1H), 8,60 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,00 (t, 1H), 5,00 (quad, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,85 (s amplio, 6H), 1,55 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3367, 2800-2300, 1655, 1627, 1481 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₂₂ H ₂₅ FN ₃ O ₃ [M+H] ⁺ 398,1880, medido 398,1881
P134	732	Metanosulfonato de 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2,6- difluorobenzoil]-3-metilisoquinolein-1(2H)ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,80-11,60 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,50-8,30 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 2,30 (s amplio, 3H), 1,70 (s, 6H) IR (cm⁻¹): 3300-2000, 1675, 1632, 1176 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₂₀ H ₁₉ F ₂ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 357,1415, medido 357,1412
P135	734	Clorhidrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2,6-difluor-3- metoxibenzoil]-3-metilisoquinolein-1(2H)ona RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,70 (m, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,70 (quad, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3430-2250, 1666, 1632, 1595, 838-687 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₂₀ H ₁₉ F ₂ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺ 373,1364, medido 373,1365
P137	741	Clorhidrato de 5-[4-[1-aminoetil]-2-fluor-3- metoxibenzoil]isoquinolein-1(2H)ona, enantiómero 2 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,60 (d, 1H), 8,70 (s amplio, 3H), 8,45 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,68 (quad, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3300-2200, 1664, 1621 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₉ FH ₁₈ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺ 341,1301, medido 341,1298; m/z teórico para C ₁₉ H ₁₈ FN ₂ O ₃ [M+H-NH ₃] ⁺ 324,1012, hallado 324,1036 Pureza óptica (columna AD-H 5 μM 4,6 x 250 mm; eluyente: EtOH/CH ₃ CN/butilamina: 95/5/0,1); detección: 260 nm): > 99% (ausencia de P67) α_D (589 nM) = 6,85 (c = 0,01 g/ml, MeOH) a 20°C

Protocolo XXII: Método alternativo de preparación de los compuestos de fórmula (I) donde X representa -C(=O)

- 5 Los compuestos de fórmula (I) donde X representa -C(=O) se pueden preparar también por reacción de acoplamiento por intercambio de halógeno y metal de un derivado de haloisoquinoleina de acuerdo con el ejemplo de síntesis del producto intermedio **106**:



Producto intermedio 105: 2,2,2-trifluor-N-(1-[3-fluor-4-[hidroxi(isoquinolein-5-il)metil]-5-metoxifenil]etil)acetamida

- 10 A una solución del producto intermedio **2** (1 g, 4,8 mmol) en THF anhidro (15 ml) bajo N₂ enfriada a -78°C se le añade una solución de *n*-BuLi (2,5N/hexano) (2,1 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. La solución resultante se agita 20 minutos a -78°C y después se añade una solución del producto intermedio **104** (1,3 g, 4,4 mmol) en THF anhidro (15 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. La mezcla de reacción se agita 1 hora a -78°C y luego 1h30 a -50°C, después se hidroliza y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se evapora bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice

- 15 (eluyente: CH₂Cl₂ / AcOEt: gradiente: 100/0 a 90/10). Se obtiene el producto intermedio **105** (1 g).
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,80 (s amplio, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,14 (d amplio, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 6,94 (s amplio, 1H), 6,70 (d amplio, 1H), 6,65 (dl, 1H), 5,98 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,41 (2d, 3H).
IR (cm⁻¹): 3400-3100, 1707, 1209-1183-1157, 733

- 20 Producto intermedio 106: 2,2,2-trifluor-N-{1-[3-fluor-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-5-metoxifenil]etil}acetamida

A una solución de (0,68 g 1,61 mmol) del producto intermedio 105 en cloruro de metileno (100 ml) se le añade MnO₂ (2,6 g, 30 mmol). La mezcla se agita 17 horas a temperatura ambiente y después se filtra el MnO₂. La evaporación del filtrado conduce a la obtención del producto intermedio **106** (450 mg) en forma de un sólido.

- 5 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): 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 amplio, 1H), 7,00 (d amplio, 1H), 5,10 (q, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3125 (débil), 1717, 1677, 1621 y 1590, 1570, 1208-1095, 833-667

Esta secuencia se utiliza para preparar los siguientes productos intermedios:

Producto intermedio 20: 2,2,2-trifluor-N-((1R)-1-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-3-metoxifenil]etil)acetamida

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

- 10 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,90 (s amplio, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3125, 1708, 1653, 1608, 1568, 1204-1181-1149, 831-760-734

Producto intermedio 96: 2,2,2-trifluor-N-((1R)-1-[8-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il]etil)acetamida

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

- 15 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,00 (s amplio, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,15 (quad, 1H), 3,80 (t, 2H), 2,80 (2m, 2H), 1,85 (quint, 2H), 1,45 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3395, 1708, 1652, 1610, 1595, 1572, 1200-1148, 830-700

Producto intermedio 264: N-[(1R)-1-[8-[1-etoxiisoquinolein-5-il]carbonil]-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il]etil]-2,2,2-trifluoroacetamida

- 20 Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **94** y **124**.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,0 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,9-7,75 (2d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,9-2,65 (m, 2H), 1,95-1,8 (m, 2H), 1,5-1,35 (d y t, 6H)
IR (cm⁻¹): 3294, 1724, 1700, 1656, 1100-1280

LCMS [M+H]⁺ = 472

- 25 **Pureza óptica** (SFC: columna IA 3 μM 4,6 x 250 mm; CO₂ / (etanol/dietilamina: 100/0,5): 80 / 20; detección: 215 nm): > 99%
 α_D (589 nm) = +65,93 (c = 0,010 g/ml, MeOH, 20°C).

Producto intermedio 359: N-[(1S)-1-[8-[1-etoxiisoquinolein-5-il]carbonil]-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il]etil]-2,2,2-trifluoroacetamida

- 30 Obtenido por oxidación del producto intermedio resultante del acoplamiento de **357** y **124**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,99 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,16 (quad, 1H), 4,56 (quad, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,87 (dt, 1H), 2,76 (dt, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,47 (m, 6H)

IR (cm⁻¹): 3286, 1702, 1651

- 35 **Pureza óptica** (SFC: columna IA 3 μM 4,6 x 250 mm; CO₂ / (etanol/dietilamina: 100/0,5): 80 / 20; detección: 215 nm): > 99%.

Producto 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 producto intermedio resultante del acoplamiento de **193** y **301**.

- 40 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): 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 amplio, 1H), 4,52 (quad, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s amplio, 9H)
IR (cm⁻¹): 3313, 1684-1658

Producto intermedio 455: N-[8-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-2,2,2-trifluoroacetamida

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

- 45 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,95 (s amplio, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,57 (quad, 2H), 3,98 (t, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,46 (t, 3H)
IR (cm⁻¹): 3280, 1703, 1655

- 50 *Producto intermedio 514: N-[(1R)-1-[8-[(1-etoxi-4-metilisoquinolein-5-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-cromen-5-il]etil]-2,2,2-trifluoroacetamida*

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

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,00 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,15 (quad, 1H), 4,50 (quad, 2H), 3,70 (t, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,45 (t, 6H)

RMN ¹⁹F: -73

5 **IR (cm⁻¹)**: 3270, 1722

Producto intermedio 544: N-[(1R)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3-metoxifenil}etil]-2,2,2-trifluoroacetamida

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

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad, 1H), 4,55 (quad, 2H), 3,5 (s, 3H), 1,5 (d, 3H), 1,45 (t, 3H)

10 **IR (cm⁻¹)**: 3290, 1698, 1651

Producto intermedio 641: 2,2,2-trifluor-N-[(1S)-1-{4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-3-metoxifenil}etil]acetamida

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

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,00 (s amplio, 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)

15 **IR (cm⁻¹)**: 3222, 1710, 1651, 1608, 1569

Producto 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 producto intermedio resultante del acoplamiento de **397** y **293**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 amplio, 1H, NH), 4,52 (quad, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (s amplio, 9H)

20 **IR (cm⁻¹)**: 3259, 1697-1663

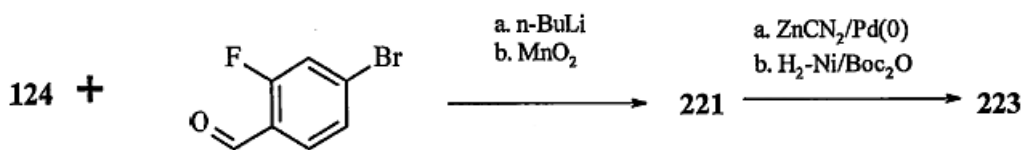
Producto intermedio 750: N-({8-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il}metil)-2,2,2-trifluoroacetamida

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

25 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,65 (s, 1H, NH), 8,40 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,40-7,37 (2d, 2H), 7,07 (t, 1H), 4,55 (quad., 2H), 3,83 (m, 2H), 3,55 (dd, 1H), 3,38 (dd, 1H), 3,08 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,47 (t, 3H)

IR (cm⁻¹): 3307, 1709, 1653, 1568, 1277, 1155

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



Producto intermedio 221: (4-bromo-2-fluorofenil)(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

Etapa 1:

35 A una solución del producto intermedio **124** (2 g, 7,94 mmol) en THF anhidro (40 ml) enfriado a -70°C se le añade, en 20 minutos, una solución 2,5N de *n*-BuLi en hexano (3,2 ml, 8 mmol). La solución resultante se agita 10 minutos a -70°C y después se le añade, en 15 minutos, una solución de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído comercial (1,66 g, 8,17 mmol) en THF (15 ml). La mezcla de reacción se agita a -70°C hasta la desaparición del producto de partida y se hidroliza con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se extrae con éter etílico, se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora bajo vacío. Mediante

40 recristalización en acetonitrilo se obtiene el producto intermedio previsto (1,8 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,16 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,52 (d, 1H), 6,32 (d, OH), 4,50 (quad., 2H), 1,40 (t, 3H)

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

Etapa 2:

La oxidación del producto intermedio arriba obtenido en presencia de MnO₂ conduce al producto intermedio **221**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,48 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,78 a 7,6 (m, 5H), 4,57 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H)

IR (cm⁻¹): 1650

- 5 El producto intermedio **223** se obtiene a partir de **221**:

Producto intermedio 222: 4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3-fluorobenzonitrilo

A una solución del producto intermedio **221** (2 g, 5,34 mmol) en DMF (10 ml) desgasificada con nitrógeno, a temperatura ambiente, se le añaden Zn(CN)₂ (0,75 g, 6,41 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,31 g). La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 45 minutos y después se hidroliza con agua. La fase orgánica se extrae mediante acetato de etilo, se lava 4 veces con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice (eluyente: gradiente CH₂Cl₂-AcOEt: 100/0 a 95-5. Se obtiene el producto intermedio **222** previsto (1,6 g) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,51 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 4,58 (quad, 2H), 1,46 (t, 3H)

IR (cm⁻¹): 1651, 2239

Producto intermedio 223: {4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3-fluorobencil}-carbamato de terc-butilo

A una solución del producto intermedio **222** (250 mg, 0,78 mmol) en etanol (5 ml) se le añaden dicarbonato de di-terc-butilo (220 mg, 1,04 mmol) y níquel de Raney (200 mg). La mezcla se hidrogena a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante 18 horas y después se calienta a 70°C durante 2 horas 30. Después de enfriar la mezcla, el catalizador se filtra. El filtrado se evapora en seco y se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice (eluyente: gradiente CH₂Cl₂-AcOEt: 99-1 a 90-10). Se obtiene el producto intermedio **223** (190 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (quad., 2H), 4,23 (d, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,40 (s amplio, 9H)

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

- 25 Los productos intermedios de cetona protegidos en forma de trifluoroacetamidas se desprotegen en medio básico según el ejemplo del producto intermedio **56**.

Producto intermedio 21: {4-[(1R)-1-aminoetil]-2-metoxifenil}(isoquinolein-5-il)metanona

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,50 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,10 (quad, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,35 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3344, 3277, 1646, 1609

Producto intermedio 265: {5-[(1R)-1-aminoetil]-3,4-dihidro-2H-cromen-8-il}(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

Obtenido a partir del producto intermedio **264**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,40 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,55 (q, 2H), 4,20 (q, 1H), 3,75 (m, 2H), 2,85-2,70 (2m, 2H), 2,30-1,90 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,25 (d, 3H), 1,45 (t, 3H)

IR (cm⁻¹): 3383, 3269, 1643

Producto intermedio 360: {5-[(1S)-1-aminoetil]-3,4-dihidro-2H-cromen-8-il}(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,40 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 4,56 (quad, 2H), 4,19 (quad, 1H), 3,75 (t, 2H), 2,85 (dt, 1H), 2,69 (dt, 1H), 1,83 (m, 4H), 1,47 (t, 3H), 1,24 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3387, 3290, 1643, 1612

Producto intermedio 456: (4-amino-3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)(1-etoxi-isoquinolein-5-il)metanona

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,40 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,00 (t, 1H), 4,55 (quad, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 2,04 (s amplio, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,45 (t, 3H)

IR (cm⁻¹): 3361, 3285, 1651, 1585, 1272, 1235, 807, 756

Producto intermedio 515: {5-[(1R)-1-aminoetil]-3,4-dihidro-2H-cromen-8-il}(1-etoxi-4-metilisquinolein-5-il)metanona

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,31 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,51 (quad, 2H), 4,17 (quad, 1H), 3,66 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,22 (d, 3H), 1,95 (s amplio, 2H)
IR (cm⁻¹): 3379, 3310, 1653

5 *Producto intermedio 545: {4-[(1R)-1-aminoetil]-2-metoxifenil}(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona*

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,39 (dt, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 4,55 (quad, 2H), 4,05 (quad, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,90 (s amplio, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,29 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3365, 3300, 1657, 1245, 1033, 810, 788

10 *Producto intermedio 751: [4-(aminometil)-3,4-dihidro-2H-cromen-8-il](1-etoxi-isoquinolein-5-il)metanona*

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,40 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 4,53 (quad, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,90-2,65 (2dd, 2H), 2,74 (m, 1H), 1,93-1,80 (2m, 2H), 1,50 (s amplio, 2H), 1,48 (t, 3H)
IR (cm⁻¹): 3381, 1654

15 Los productos intermedios **223**, **265**, **360**, **399**, **456**, **515**, **545** y **751** se tratan en medio ácido para obtener los productos finales de acuerdo con los procedimientos descritos para el producto **P17**.

Producto	Resulta de	Nomenclatura Descripción analítica
P3	20	Diclorhidrato de {4-[(1R)-1-aminoetil]-2-metoxifenil}(isoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,90 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,56 (dl, 2H), 8,05 (dd, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,60 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3300-1980, 1656 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₉ H ₁₉ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 307,1447, medido 307,1472 Pureza óptica (columna ADH 3 μm 4,6 x 250 mm; eluyente: CH ₃ CN/isopropanol/trietilamina): 85/15/0,1; detección: 325 nm: > 99% (ausencia de P119) α_D (589 nM) = 1,15 (c = 0,011 g/ml, MeOH) a 20°C
P13	96	Diclorhidrato de {5-[(1R)-1-aminoetil]-3,4-dihidro-2H-cromen-8-il}(isoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,80 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,60 (m, 5H), 8,05 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,80 (t, 2H), 2,80 (dd, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,50 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3000-2500, 1650 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₂₁ H ₂₁ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 333,1603, medido 333,1593
P14	106	Diclorhidrato de [4-(1-aminoetil)-2-fluor-6-metoxifenil](isoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,76 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,76 (s amplio, 3H), 8,65 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,51 (quint, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,59 (d, 1H) IR (cm⁻¹): 3000-2500, 1673 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₉ H ₁₈ FN ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 352,1352, medido 325,1352
P45	265	Clorhidrato de 5-({5-[(1R)-1-aminoetil]-3,4-dihidro-2H-cromen-8-il}carbonil)isoquinolein-1(2H)ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,60 (s, 1H), 8,80-8,30 (m, 3H), 8,40 (d amplio, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (2m, 2H), 7,10 (d, 1H), 4,50 (quad, 1H), 3,85 (m, 2H), 2,85-2,75 (2m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,50 (d, 2H) IR (cm⁻¹): 3500-1950, 1632 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₂₁ H ₂₁ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺ 349,1552, medido 349,1543 α_D 589 nM = -19,28 (c = 0,00688 g/ml, MeOH) a 21°C

Producto	Resulta de	Nomenclatura Descripción analítica
P62	359	<p>Clorhidrato de 5-({5-[(1S)-1-aminoetil]-3,4-dihidro-2H-cromen-8-il}carbonil)isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,50 (d, 1H), 8,48 (m, 3H), 8,41 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 4,54 (quad, 1H), 3,86 (t, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,50 (d, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3600-2300, 1632</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₁H₂₁N₂O₃ [M+H]⁺ 349,1552, medido 349,1564</p> <p>Pureza óptica (SFC: columna AD 3 μm 4,6 x 250 mm; composición: CO₂ / (etanol/n butilamina: 100/0,5): 65/ 35; detección: 254 nm: > 99% (ausencia de P45)</p>
P71	399	<p>Clorhidrato de 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2- clorobenzoil]-4-metilisoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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>IR (cm⁻¹): 3300-2300, 1684, 1662</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₀H₂₀ClN₂O₂ [M+H]⁺ 355,1213, medido 355,1212; m/z teórico para C₂₀H₂₀ClN₂O₂ [M+H-NH₃]⁺ 338,0948, medido 338,0934</p>
P86	455	<p>Clorhidrato de 5-[(4-amino-3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)carbonil]isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,50 (s amplio, 1H), 8,61 (s amplio, 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>IR (cm⁻¹): 3100-2700, 1686, 1667, 1237, 793, 761</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉H₁₇N₂O₃ [M+H]⁺ 321,1239, medido 321,1212</p>
P96	514	<p>Clorhidrato de 5-({5-[(1R)-1-aminoetil]-3,4-dihidro-2H-cromen-8-il}carbonil)-4-metilisoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,35 (d, 1H), 8,50 (m, 3H), 8,36 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 2,82+2,71 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,49 (d, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3500-2300, 3350, 1635</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₂H₂₃N₂O₃ [M+H]⁺ 363,1709, medido 363,1706</p>
P103	544	<p>Clorhidrato de 5-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2-metoxibenzoil}isoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,50 (s amplio, 1H), 8,46 (s amplio, 3H), 8,41 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,41 (s amplio, 1H), 7,21 (dl, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,47 (quad, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,56 (d, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3300-2400, 1665, 1643, 1617, 794</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉H₁₉N₂O₃ [M+H]⁺ 323,1396, medido 323,1386</p>
P119	641	<p>Diclorhidrato de {4-[(1S)-1-aminoetil]-2- metoxifenil}(isoquinolein-5-il)metanona</p> <p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,92 (s, 1H), 8,88 (s amplio, 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>IR (cm⁻¹): 3000-2000, 1656</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₁₉H₁₉N₂O₂ [M+H]⁺ 307,1447, medido 307,1447</p> <p>Pureza óptica (columna ADH 3 μm 4,6 x 250 mm; eluyente: CH₃CN/isopropanol/trietilamina): 85/15/0,1; detección: 325 nm: > 99% (ausencia de P3)</p>
P136	736	<p>Clorhidrato de 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2- clorobenzoil]-3-metilisoquinolein-1(2H)ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 amplio, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,68 (s, 6H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3200-2300, 1639</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₀H₂₀ClN₂O₂ [M+H]⁺ 355,1213, medido 355,1212</p>

Producto	Resulta de	Nomenclatura Descripción analítica
P139	750	Clorhidrato de 5-[[4-(aminometil)-3,4-dihidro-2H-cromen-8-il]carbonil]isoquinolein-1(2H)ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,50 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,00 (m, 2H) IR (cm⁻¹): 3400, 3100, 2900-2800, 1647-1626 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₂₀ H ₁₉ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺ 335,1396, medido 335,1400

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

5 Los compuestos de fórmula (I) donde X representa -C(=O) se pueden preparar mediante reacción de sustitución electrófila aromática.

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

Producto intermedio 54: 2,2,2-trifluor-N-{1-[3-hidroxi-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-5-metilfenil]etil}acetamida

10 A una mezcla de **53** (8,7 g, 33 mmol) y **655** (7,6 g, 33 mmol) en cloruro de metileno (700 ml) a 30°C se le añade AlCl₃ (8,8 g). La mezcla se calienta 1 hora a 50°C y luego, después de volver a temperatura ambiente, se añade de nuevo AlCl₃ (8,8 g). La mezcla se calienta a 50°C durante 24 horas y se añade de nuevo AlCl₃ (8,8 g). Después de 24 horas de calentamiento a 50°C y dos días en condiciones 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 después se concentra bajo vacío. El producto se purifica mediante cromatografía sobre sílice (eluyente CH₂Cl₂AcOEt 90/1), obteniéndose el producto intermedio **54** (3,8 g).

15 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,50, 8,72, 8,70, 8,40, 7,90, 7,75, 6,80, 6,70, 4,97, 2,15, 1,50.
IR (cm⁻¹): 3331, 3000-2500, 1692-1663, 1165

Los compuestos **652**, **656**, **665** y **673** se obtienen con el mismo protocolo.

Producto intermedio 652: 2,2,2-trifluor-N-{1-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-3,5-dimetilfenil]etil}acetamida

20 Obtenido mediante reacción de **655** con **651**.

RMN ¹H (300/500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,90 (s amplio, 1H, NH), 9,48 (s, 1H), 8,85 (d amplio, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,15 (s, 2H), 5,03 (quad, 1H), 2,10 (s, 6H), 1,51 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3208, 1712, 1653, 1571, 1145, 1185, 1208

Producto intermedio 656: 2,2,2-trifluor-N-((1R)-1-[3-hidroxi-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]etil}acetamida

25 Obtenido mediante reacción de **655** con **17**.

RMN ¹H (300/500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,40 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,78 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,00 (quint, 1H), 1,78 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3295, 1707, 1629, 1147 amplio

Producto intermedio 665: 2,2,2-trifluor-N-((1R)-1-[7-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]etil}acetamida

30 Obtenido mediante reacción de **655** y **664**.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,00 (NH), 9,40, 8,55, 8,30, 8,00, 7,88, 7,75, 7,45, 6,98, 5,00, 4,45, 3,20, 1,48
IR (cm⁻¹): 3300, 1709, 1650, 1230-1150

Producto intermedio 673: 2,2,2-trifluor-N-{1-[3-hidroxi-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-5-metoxifenil]etil}acetamida

35 Obtenido mediante reacción de **655** y **672**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,1-9,85 (m, 2H), 8,75 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,35 (t, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 6,65-6,55 (2s, 2H), 4,98 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3287, 3120-1980, 1706-1625

Producto intermedio 55: 2,2,2-trifluor-N-{1-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-3-metoxi-5-metilfenil]etil}acetamida

Obtenido mediante reacción de yoduro de metilo con el producto intermedio **54** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **93 (Protocolo XVII)**.

5 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,90 (s amplio, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,40 (d amplio, 1H), 7,85 (d amplio, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,00 (s amplio, 1H), 6,95 (s amplio, 1H), 5,05 (quad, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3215, 1724-1658, 1178

Producto intermedio 659: N-((1R)-1-[3-etil-4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)fenil]etil)-2,2,2-trifluoroacetamida

Obtenido a partir de **656** de acuerdo con la secuencia descrita para la obtención de **562**.

10 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,80 (s amplio, 1H, NH), 9,50 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,25 (m, 2H), 5,05 (quad., 1H), 2,70 (quad, 2H), 1,52 (d, 3H), 1,12 (t, 3H)
IR (cm⁻¹): 3296, 1705, 1657

Producto intermedio 674: 2,2,2-trifluor-N-((1R)-1-[4-(isoquinolein-5-ilcarbonil)-3,5-dimetoxifenil]etil)acetamida

Obtenido mediante reacción de yoduro de metilo con el producto intermedio **673** de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **93 (Protocolo XVII)**

15 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,90 (s amplio, 1H, NH), 9,45 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 6,85 (s, 2H), 5,10 (quad, 1H), 3,65 (s, 6H), 1,52 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3233, 1726-1664, 1118, 852, 763, 614

Los productos intermedios de cetona protegidos en forma de trifluoroacetamidas se desprotegen en medio básico para obtener los productos finales según el ejemplo del producto intermedio **56**.

20 *Producto intermedio 56: [4-(1-aminoetil)-2-metoxifenil](isoquinolein-5-il)metanona*

A una solución de **55** (2,67 g, 6,41 mmol) en metanol se le 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 bajo vacío, el residuo se recoge con agua (150 ml) y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca y después se concentra bajo vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente CH₂Cl₂/EtOH/NH₄OH 28% (95/05/0,5)). Se obtiene el producto intermedio **56** (0,8 g) en forma de un aceite.

25 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,40 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,40 (dl, 1H), 7,85 (d amplio, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,00 (s amplio, 1H), 6,95 (s amplio, 1H), 4,00 (quad, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,30 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3500-3250, 1654, 1610, 1571, 834-672

30 Los productos intermedios obtenidos se transforman en clorhidratos por tratamiento con una solución 2N de HCl en éter etílico.

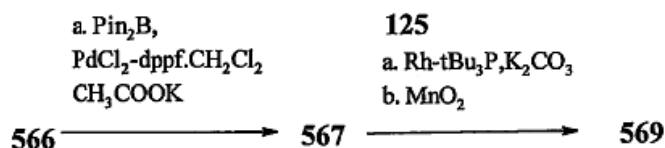
Producto	Resulta de	Nomenclatura Descripción analítica
P7	56	Diclorhidrato de [4-(1-aminoetil)-2-metoxi-6-metilfenil](isoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,80 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,60 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 2710-2076, 1667 HRMS (ESI) : m/z calculado para C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 321,1603, hallado 321,1612
P121	652	Diclorhidrato de [4-(1-aminoetil)-2,6-dimetilfenil](isoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,80 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,60 (s amplio, 3H), 7,96 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,38 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 2,10 (s, 6H), 1,58 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3000-2000, 1659, 910-832 HRMS (ESI) : m/z teórico para C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O M ⁺ 304,1576, medido 304,2
P122	659	Diclorhidrato de {4-[(1R)-1-aminoetil]-2-etilfenil}(isoquinolein-5-il)metanona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,80 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,65 (s amplio, 3H), 8,65 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 2,72 (quad, 2H), 1,58 (d, 3H), 1,18 (t, 3H) IR (cm⁻¹) : 3000-2000, 1662, 918-821 HRMS (ESI) : m/z teórico para C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O M ⁺ 304,1576, medido 304,2

Producto	Resultado de	Nomenclatura Descripción analítica
P123	665	<p>Diclorhidrato de {4-[(1R)-1-aminoetil]-2,3-dihidro-1- benzofuran-7-il}(isoquinolein-5-il)metanona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,90 (s, 1H), 8,70 (2d, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,20 (d amplio, 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>IR (cm⁻¹): 3250-2000, 1651, 1604, 833, 658</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₀H₁₉N₂O₂ [M+H]⁺ 319,1447, medido 319,1442</p>
P124	674	<p>Diclorhidrato de [4-(1-aminoetil)-2,6- dimetoxifenil](isoquinolein-5-il)metanona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,80 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,65 (d amplio, 1H), 8,10 (d amplio, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,10 (s, 2H), 4,45 (quint, 1H), 3,70 (s, 6H), 1,60 (d, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3340, 1970, 1673, 1607, 1582, 831, 759</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₀H₂₁N₂O₃ [M+H]⁺ 337,1552, medido 337,1566</p>

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

Los compuestos de fórmula (I) donde X representa -C(=O) se pueden preparar mediante reacción de productos intermedios borónicos con productos intermedios carbonilados. A continuación, el alcohol intermedio obtenido se oxida en cetona y después se retira el grupo protector de la función amina.

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



Producto intermedio 567: {1-[2-fluor-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}carbamato de terc-butilo

A una mezcla del producto intermedio **566** (2 g, 6,2 mmol), acetato de potasio (1,2 g) y bis(pinacolato)diborano (1,75 g, 6,9 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado con nitrógeno (20 ml) se le añade PdCl₂-dppf·CH₂Cl₂ (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 luego se añade tolueno. Después de filtración, el filtrado se lava con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl; la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla eluyente iPr₂O/ciclohexano (de 10/90 a 100/0). Se obtiene el producto intermedio **567** (1,9 g) en forma de un aceite.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50 (2m, 3H), 7,16 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 1,35 (s amplio, 9H), 1,3 (s, 12H), 1,28 (d, 3H)

RMN ¹⁹F: -108,6

IR (cm⁻¹): 3341, 1700, 1361

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

Producto intermedio 569: (1-{3-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2-fluorofenil}etil)-carbamato de terc-butilo

Etapa 1:

A una mezcla del producto intermedio **567** (1,8 g, 4,9 mmol), el producto intermedio **125** (0,986 g, 4,9 mmol) y K₂CO₃ (1,36 g, 9,8 mmol) en dioxano (18 ml) desgasificado con argón se añade dimero de cloruro de bis(etileno)rodio (I) (38 mg) y tri-terc-butilfosfina en solución 1M en tolueno (0,196 ml). La mezcla de reacción se calienta 6 horas a 60°C y después se agita 3 días a temperatura ambiente. Después de hidrólisis y extracción con PEt₂O, la fase orgánica se lava sucesivamente con agua hasta un pH = 7 y después con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice (eluyente: CH₂Cl₂-THF: 95-5) para obtener el producto intermedio previsto (1,1 g) en forma de un sólido beige.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,15 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,30-7,15 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,50 (quad, 2H), 1,40 (t, 3H), 1,35 (s amplio, 9H), 1,25 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3315, 1683

Etapa 2:

El producto intermedio arriba obtenido se oxida en presencia de MnO₂ (de acuerdo con el protocolo anteriormente descrito) para obtener el producto intermedio **569**.

- 5 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,47 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75-7,6 (3m, 3H), 7,6-7,5 (2m, 2H), 7,37 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,57 (quad, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,36 (s amplio, 9H), 1,26 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3348, 1680-1661

Producto 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** de acuerdo con el mismo protocolo.

- 10 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,15 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,36-7,29 (2d amplios, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,14-7,11 (2d, 1H), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,51 (quad, 2H), 3,73-3,69 (2s, 3H), 2,2 (s amplio, 3H), 1,43 (t, 3H), 1,34 (s amplio, 9H), 1,22-1,2 (2d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3343, 1689

- 15 El producto intermedio **587** se oxida en presencia de MnO₂ (de acuerdo con el protocolo anteriormente descrito) para obtener el producto intermedio **588**:

Producto intermedio 588: (1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-2-metoxi-3-metilfenil}etil)carbamato de terc-butilo

- 20 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,44 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,50 (d amplio, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,58 (quad, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,27 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3352, 1708, 1660

Los productos intermedios de cetona obtenidos mediante el protocolo **XXIV** se desprotegen en medio ácido para obtener el producto final de acuerdo con los procedimientos descritos para los productos **P17** y **P110** cuando están protegidos en forma de carbamatos de terc-butilo.

Producto	Resultado de	Nomenclatura Descripción analítica
P108	569	Clorhidrato de 5-[3-(1-aminoetil)-2- fluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,57 (d, 1H), 8,80-8,40 (m, 3H), 8,47 (d, 1H), 7,96 (td, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,66 (td, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,62 (m, 1H), 1,54 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3300-2000, 1663, 1615 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₈ H ₁₆ FN ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 311,1190, medido 311,1184. Pureza óptica (SFC: columna ID 3 μM 4,6 x 250 mm; eluyente: CO ₂ / (isopropanol/dietilamina: 100/0,5): 70 / 30; detección: 253 nm): > 99% (ausencia de P100)
P109	588	Clorhidrato de 5-[4-(1-aminoetil)-3-metoxi-2- metilbenzoil]isoquinolein-1(2H)ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,58 (d, 1H), 8,51 (m, 3H), 8,46 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,66 (quad, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,53 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3400-2300, 1681, 1650 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺ 337,1547, medido 337,1541 m/z teórico para C ₂₀ H ₁₈ NO ₃ [M+H-NH ₃] ⁺ 320,1281, medido 320,1277 m/z medido para C ₂₀ H ₁₉ N ₂ O ₃ [M-H] ⁻ 335,30.

25 **Protocolo XXV: Preparación de compuestos de fórmula (I) donde X representa -CH(OH)-**

Los compuestos de fórmula (I) donde X representa -CH(OH)- se pueden sintetizar de acuerdo con el **protocolo XX**, sin la etapa de oxidación final.

El producto intermedio **147** se prepara a partir del producto intermedio **3** y el producto intermedio **145** de acuerdo con el procedimiento descrito para la obtención del producto **P17**.

- 30 *Producto intermedio 147: [(1R)-1-{3,5-difluor-4-[hidroxi(isoquinolein-5-il)metil]fenil}etil]carbamato de terc-butilo*

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 9,30 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,05 (d amplio, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,65 (d amplio, 1H), 7,40 (d amplio, 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)

- 5 El producto intermedio **147** (1,44 g) se cromatografía mediante cromatografía de alta presión sobre soporte quirral (columna QuiralCell OJ, eluyente: alcohol n-propílico/heptano/dietilamina 10/90/0,1, detección 270 nm) para obtener los dos isómeros ópticos **148** (0,6 g) y **149** (0,53 g).

Producto intermedio 148:

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

Producto intermedio 149:

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

A una solución del producto intermedio **149** (0,5 g) en cloruro de metileno (30 ml) se añade TFA (1,7 ml) en 10 minutos. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20h antes de concentrarla bajo vacío. El residuo recogido con agua se trata con sosa al 20% y se extrae con cloruro de metileno, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄. La evaporación bajo presión reducida conduce a la obtención del producto intermedio **150** (0,25 g).

- 15 *Producto intermedio 150: {4-[(1R)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolein-5-il)metanol, enantiómero 1*

Pureza óptica (electroforesis capilar: estándar CE, NaH₂PO₄ 0,05 M, pH 2,5 - H₃PO₄cc/ciclodextrina HS α, detección 233 nm): 99%.

El producto intermedio **148** tratado de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **150** conduce al producto intermedio **692**:

- 20 *Producto intermedio 692: {4-[(1R)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolein-5-il)metanol, enantiómero 2*

Pureza óptica (electroforesis capilar: estándar CE, NaH₂PO₄ 0,05 M, pH 2,5 - H₃PO₄cc/ciclodextrina HS α, detección 233 nm): > 99%.

El producto intermedio **151** se prepara a partir del producto intermedio **3** y el producto intermedio **146** de acuerdo con el procedimiento descrito para la obtención del producto **P17**.

- 25 *Producto intermedio 151: [(1S)-1-{3,5-difluor-4-[hidroxi(isoquinolein-5-il)metil]fenil}-etil]carbamato de terc-butilo*

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 9,30 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,05 (d amplio, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,65 (d amplio, 1H), 7,40 (d amplio, 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)

- 30 El producto intermedio **151** (1,2 g) se cromatografía por cromatografía de alta presión sobre soporte quirral (columna QuiralCell OJ, eluyente: alcohol n-propílico/heptano/dietilamina 10/100/0,1, detección 270 nm) para obtener los dos isómeros ópticos **152** (0,42 g) y **153** (0,59 g).

Producto intermedio 152:

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

Producto intermedio 153:

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

El producto intermedio **153** tratado de acuerdo con el protocolo descrito para el producto intermedio **150** conduce al producto intermedio **154** (0,25 g).

Producto intermedio 154: {4-[(1S)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolein-5-il)metanol, enantiómero 1

- 40 **Pureza óptica** (electroforesis capilar: estándar CE, NaH₂PO₄ 0,05 M, pH 2,5 - H₃PO₄cc/ciclodextrina HS α, detección 233 nm): > 99%.

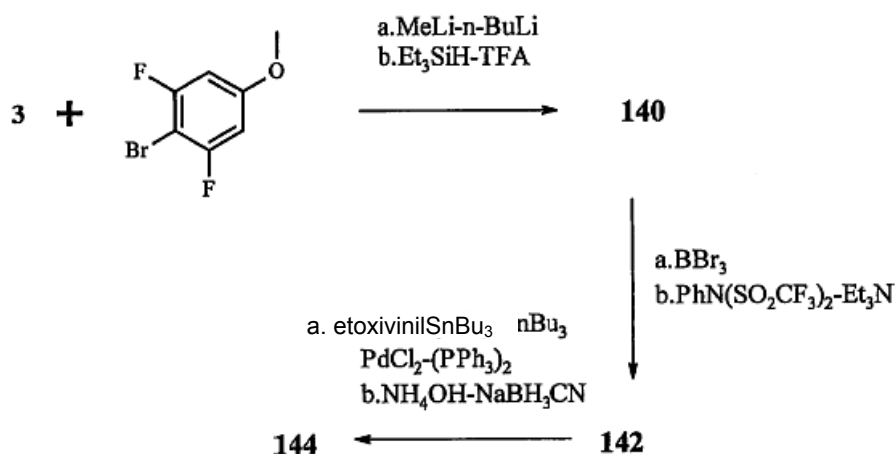
Los productos intermedios **150**, **154** y **692** se transforman en clorhidratos por tratamiento con una solución 2N de HCl en éter etílico:

Producto	Resulta de	Nomenclatura Descripción analítica
P20	150	Diclorhidrato de {4-[(1R)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolein-5-il)metanol, enantiómero 1 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,82 (s, 1H), 8,73 (m, 3H), 8,66 (d, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,48 (d, 3H). IR (cm⁻¹): 3231 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₈ H ₁₇ F ₂ N ₂ O [M+H] ⁺ 315,1309, medido 315,1294. Pureza óptica (electroforesis capilar: estándar CE, NaH ₂ PO ₄ 0,05 M, pH 2,5 - H ₃ PO ₄ cc/ciclodextrina HS α, detección 233 nm): 99%.
P21	154	Diclorhidrato de {4-[(1S)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolein-5-il)metanol, enantiómero 1 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,78 (s, 1H), 8,68 (s amplio, 3H), 8,65 (d, 1H), 8,44-8,41 (2d, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,47 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3300-1900 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₈ H ₁₇ F ₂ N ₂ O [M+H] ⁺ 315,1309, medido 315,1297. Pureza óptica (electroforesis capilar: estándar CE, NaH ₂ PO ₄ 0,05 M, pH 2,5 - H ₃ PO ₄ cc/ciclodextrina HS α, detección 233 nm): 99%.
P127	692	Diclorhidrato de {4-[(1R)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil} (isoquinolein-5-il)metanol, enantiómero 2 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,82 (s, 1H), 8,73 (m, 3H), 8,66 (d, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,48 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3231, 3200-2300 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₈ H ₁₇ F ₂ N ₂ O [M+H] ⁺ 315, 1309, medido 315, 1309. Pureza óptica (electroforesis capilar: estándar CE, NaH ₂ PO ₄ 0,05 M, pH 2,5 - H ₃ PO ₄ cc/ciclodextrina HS α, detección 233 nm): 99%.

Protocolo XXVI: Preparación de compuestos de fórmula (I) donde X representa -CH₂-

- 5 Los compuestos de fórmula (I) donde X representa -CH₂- se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos descritos a continuación:

A continuación se describe a modo de ejemplo la síntesis del producto intermedio **144** (1-[3,5-difluor-4-(isoquinolin-5-ilmetil)fenil]etanoamina):



- 10 *Producto intermedio 140: 5-(2,6-difluor-4-metoxibencil)isoquinoleína*

Etapa 1:

A una solución de 4-bromo-3,5-difluoroanisol comercial (25 g, 112 mmol) en THF anhidro (44 ml) enfriado a -70°C se le añade una solución 2,5N de *n*-BuLi en ciclohexano (44 ml, 110 mmol) en 35 minutos. La mezcla resultante se

agita a -70°C durante 35 minutos y después se añade una solución de (17 g, 108 mmol) del producto intermedio **3** en THF (300 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -70°C . La mezcla de reacción se agita una hora a -70°C y después se hidroliza con agua. La fase orgánica se extrae con Et_2O , se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora bajo vacío. El residuo se purifica sobre Lichroprep RP18 40-60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 95/5/0,1). Se obtiene el producto

- 5 intermedio previsto (15,7 g) en forma de un sólido blanco.
RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,60 (s, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,85-7,95 (2m, 2H), 6,65-6,75 (d, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 6,0-8,0 (m, 1H)
IR (cm^{-1}): 3248, 1050-1200, 1705, 1666

Etapa 2:

- 10 El producto intermedio arriba obtenido (850 mg, 2,82 mmol), solubilizado en ácido trifluoroacético (35 ml), se trata con trietilsilano (4,5 ml, 28,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calienta 1 hora a 70°C . El medio de reacción se vierte sobre una mezcla de agua y hielo y después se añade una disolución acuosa de sosa al 40%. La fase orgánica extraída con acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora bajo vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, gradiente de 100-0 a 70-30). Se obtiene el producto intermedio **140** (400 mg) en forma de un sólido blanco.
- 15 **RMN ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,30 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,80 (s, 3H)
IR (cm^{-1}): 1138

Producto intermedio 142: Trifluorometanosulfonato de 3,5-difluor-4-(isoquinolein-5-ilmetil)fenilo

- 20 Etapa 1:

A una solución del producto intermedio **140** (8 g, 20 mmol) en cloruro de metileno (160 ml) enfriado a -70°C se le añade una solución 1N de $\text{BBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (48 ml, 48 mmol). La mezcla de reacción se agita 2 días a temperatura ambiente. El medio de reacción se enfría a -70°C y se trata con 50 ml de metanol en 20 minutos, se lleva a temperatura ambiente y después se concentra bajo vacío. El residuo calentado a reflujo en 160 ml de metanol durante 1h30 se concentra bajo vacío. Se obtiene el producto intermedio previsto (6,9 g) en forma de su bromhidrato.

- 25 **RMN ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,35 (s amplio, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 6,54 (d, 2H), 4,41 (s, 2H)
IR (cm^{-1}): 1647-1633, 2500-3100

- 30 Etapa 2:

A una solución del producto intermedio arriba obtenido (500 mg, 1,8 mmol) y trietilamina (1,8 g, 18 mmol) en 35 ml de cloruro de metileno enfriado a -78°C se le añade *N*-fenil-bis-trifluorometanosulfonimida (1 g, 2,8 mmol) en un minuto. La mezcla de reacción se agita 1 hora a -78°C y se añade 1 ml de Et_3N adicional. Después de 1 hora de agitación a -78°C , el medio de reacción se hidroliza a -78°C por adición de agua. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl , se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice (eluyente CH_2Cl_2 - AcOEt : de 100-0 a 80-20). Se obtienen 230 mg del producto intermedio **142** en forma de un aceite.

- 35 **RMN ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,40 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 4,50 (s, 2H)
IR (cm^{-1}): 1427-1138, 1210

- 40 *Producto intermedio 144: 1-[3,5-difluor-4-(isoquinolein-5-ilmetil)fenil]etanoamina*

Etapa 1:

A una solución desgasificada con nitrógeno del producto intermedio **142** (500 mg, 1,23 mmol) en DMF (5 ml) se le añaden 60 mg (0,22 mmol) de trifenilfosfina, 15 mg (0,066 mmol) de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 160 mg (3,77 mmol) de LiCl y 530 mg (1,46 mmol) de (1-etoxivinil)tributiletaina. La mezcla se calienta a 70°C durante 5 horas y después se agita durante la

- 45 noche a temperatura ambiente. El medio tratado con una disolución acuosa de HCl 1N se agita a temperatura ambiente y después se basifica con una disolución de NH_4OH al 28%. La fase orgánica extraída con AcOEt se lava con una disolución acuosa de NaCl , se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora en seco. El residuo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice (eluyente: gradiente CH_2Cl_2 - AcOEt : de 100-0 a 90-10). Se obtiene el producto intermedio previsto (150 mg).
- 50 **RMN ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,35 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,60 (s, 3H)
IR (cm^{-1}): 1685, 1620, 1579, 1315, 860-831-761

Etapa 2:

A una solución del producto intermedio arriba obtenido (650 mg, 2,18 mmol) en 13 ml de metanol se le añade acetato de amonio (2,4 g, 31 mmol) y después tamiz molecular 4 Å en polvo. Veinte minutos después se añade cianoborohidruro de sodio (120 mg, 1,9 mmol). El medio de reacción se agita una noche a temperatura ambiente. La solución se filtra para eliminar el tamiz molecular y después el filtrado se evapora bajo vacío. El residuo se trata con HCl 20%, al que se le añade acetato de etilo. La fase acuosa se decanta, se basicifica por adición de NaOH al 20% y se extrae 2 veces con cloruro de metileno. A continuación, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice (eluyente: gradiente CH₂Cl₂-EtOH: de 97-3 a 90-10). Se obtiene el producto intermedio **144** (260 mg) en forma de un aceite.

- 5
10
10
- RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,40 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,95 (quad., 1H), 1,25 (d, 3H), 1,95 (m, 2H)
IR (cm⁻¹): 1309, 3200-3400

Producto intermedio 530: N-[(1R)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)metil]-3-metoxifenil}etil]-2,2,2-trifluoroacetamida

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

- 15
- RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,2 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,8 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 4,5 (quad., 2H), 4,25 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,45 (m, 6H)
RMN ¹⁹F: -73

Producto intermedio 678: 2,2,2-trifluor-N-{1-[3-fluor-4-(isoquinolein-5-ilmetil)fenil]-etil}acetamida

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

- 20
- RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,80 (d, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,00 (d amplio, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,05 (dd, 1H), 5,0 (quint., 1H), 4,40 (s, 2H), 1,40 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3430, 3050, 1703, 1555

Los productos intermedios de cetona protegidos en forma de trifluoroacetamidas se desprotegen en medio básico para obtener los productos finales de acuerdo con el ejemplo del producto intermedio **56**. Los productos intermedios obtenidos se transforman en clorhidratos por tratamiento con una disolución 2N de HCl en éter etílico.

- 25

Producto	Resulta de	Nomenclatura Descripción analítica
P19	144	Diclorhidrato de 1-[3,5-difluor-4-(isoquinolein-5-ilmetil)fenil]etanoamina RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,90 (s, 1H), 8,80 (m, 3H), 8,80 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 1,55 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3000-2500 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₈ H ₁₇ F ₂ N ₂ [M+H] ⁺ 299,1360, medido 299,1368
P101	530	Clorhidrato de 5-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2-metoxibencil}isoquinolein-1(2H)ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,29 (m, 1H), 8,38 (s amplio, 3H), 8,11 (d amplio, 1H), 7,44 (d amplio, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,28 (s amplio, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,94 (d amplio, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,34 (quad, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,50 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3300-2400, 3173, 1641, 1263, 1036, 782 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₉ H ₂₁ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 309,1603, medido 309,1614.
P125	678	Diclorhidrato de 1-[3-fluor-4-(isoquinolein-5-ilmetil)fenil]etanoamina RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,62 (s amplio, 3H), 8,48 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 1,50 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 2552-2505, 2083-1984-1855, 1645-1609, 877- 839-815 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₁₈ H ₁₈ FN ₂ [M+H] ⁺ 281,1454, medido 281,1466

Protocolo XXVII

Cuando Ry₃ representa:

- 30
- un grupo -C(=O)-CHR₄-NHR₅, representando Ry₄ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) y representando Ry₅ un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o
 - un grupo alquilo(C₁-C₆) que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, o
 - un grupo -O-alquilo(C₁-C₃), o

- un grupo ciclohexilo, o
 - un grupo metilsulfonilo,
- se utilizan los siguientes protocolos.

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

- 5 *Producto intermedio 418: (1-amino-4,6-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona*
- A una solución del producto intermedio **417** (2,6 g, 5,5 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se le añade ácido trifluoroacético (2 veces 2,07 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18h, después se diluye con CH₂Cl₂ y se trata con sosa 1N. La fase orgánica se lava con agua, después se seca sobre MgSO₄ y se concentra bajo vacío. El producto intermedio **418** (2 g) así obtenido se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,50 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,60 (quad, 2H), 4,30 (t y s, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,45 (t, 3H)
IR (cm⁻¹): 3390, 1667, 1633, 1567, 814-757
- Producto intermedio 421: [4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorofenil](1-etoxi-isoquinolein-5-il)metanona*
- Obtenido a partir de **172** de acuerdo con el **protocolo XXVII**.
- 15 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,50 (d, 1H), 8,2-8,1 (dd, 2H), 8,00 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,55 (quad, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 6H)
IR (cm⁻¹): 3371, 3302, 1668
- Producto intermedio 426: (1-amino-4,6-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona*
- Obtenido a partir de **425** de acuerdo con el **protocolo XXVII**.
- 20 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,50 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,60 (quad, 2H), 4,30 (t y s, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,45 (t, 3H)
IR (cm⁻¹): 3390, 1666, 1633, 1567, 814-757
- Producto intermedio 435: {4-[(1S)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(1-etoxi-isoquinolein-5-il)metanona*
- Obtenido a partir de **165** de acuerdo con el **protocolo XXVII**.
- 25 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,60 (quad, 2H), 4,05 (quad, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3380, 3317, 1669, 1633
- Producto intermedio 468: {4-[(1R)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(1-etoxi-isoquinolein-5-il)metanona*
- Obtenido a partir de **170** de acuerdo con el **protocolo XXVII**.
- 30 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,60 (quad, 2H), 4,05 (quad, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3381, 3314, 1670
- Producto intermedio 752: [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona*
- Obtenido a partir de **127** de acuerdo con el **protocolo XXVII**.
- 35 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,54 (d amplio, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,13 (d amplio, 1H), 8,02 (d amplio, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,31 (m, 2H), 4,57 (quad, 2H), 4,06 (quad, 1H), 2,01 (s amplio, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,30 (d, 3H)
IR (cm⁻¹): 3375-3310, 1671
LCMS [M+H]⁺ = 356
- Las aminas obtenidas se transforman en productos intermedios amida de acuerdo con los siguientes protocolos:
- 40 *Producto intermedio 419: [2-({5-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-4,6-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}amino)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo*
- A una solución de **418** (0,8 g, 2,1 mmol) en CH₃CN (16 ml) se añade sucesivamente 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,1 eq.), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (0,71 g), N-terc-butoxicarbonilglicina (0,38 g). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 días. El precipitado se filtra, se lava con CH₃CN y el filtrado se concentra bajo vacío.
- 45 El residuo se cromatografía sobre gel de sílice utilizando un eluyente CH₂Cl₂/AcOEt: de 80/20 a 60/40. Se obtiene el producto intermedio **419** (1,16 g) en forma de un sólido amorfo.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,0 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 5,40 (quad, 1H), 4,60 (quad, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,50 (t, 3H), 1,40 (m, 9H)
IR (cm⁻¹): 3350, 1720, 1667, 1586

5 *Producto intermedio 427:* [2-({5-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-4,6-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}amino)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo

Obtenido de acuerdo con el mismo protocolo a partir de **426**.

10 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,0 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 5,40 (quad, 1H), 4,60 (quad, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,50 (t, 3H), 1,40 (m, 9H)
IR (cm⁻¹): 3350, 1720, 1667, 1586

Producto intermedio 765: (2-[[{(1R)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil]etil}amino]-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo

15 A una solución de **468** (1 g, 2,8 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añade sucesivamente 1-hidroxibenzotriazol (0,37 g, 2,8 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,59 g, 2,8 mmol), N-terc-butoxicarbonilglicina (0,49 g, 2,8 mmol) y Et₃N (0,78 ml, 5,6 mmol). 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 MgSO₄ y después se concentra bajo vacío. Se obtiene el producto **765** (1,1 g) en forma de un sólido blanco.

20 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,2 (dd, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,0 (t, 1H), 5,02 (quint, 1H), 4,55 (quad, 2H), 3,58 (dd, 2H), 1,48 (t, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,4 (s, 9H)
IR (cm⁻¹): 3304, 1714, 1675, 1654

Producto intermedio 436: (2-[[{(1S)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil]etil}amino]-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo

Obtenido de acuerdo con el mismo protocolo a partir de **435**.

25 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,2-8,1 (dd, 2H), 8,05 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 3,65-3,5 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,35 (s, 9H)
IR (cm⁻¹): 3311, 1717, 1672, 1637

Producto intermedio 742: {2-[(2-{4-[(1-etoxiisoquinolein-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}propan-2-il)amino]-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo

30 Obtenido de acuerdo con el mismo protocolo a partir de **421**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,55 (quad, 2H), 3,55 (d, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s, 9H)
IR (cm⁻¹): 3500-3200, 1667

35 Los productos intermedios **419**, **427**, **468**, **436**, **742** obtenidos se desprotegen en medio ácido para obtener los productos finales de acuerdo con el procedimiento descrito para el producto **P17**.

Las amidas se obtienen igualmente por reacción según los siguientes protocolos:

Producto intermedio 224: {2-[(1-{3,5-difluor-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil)amino]-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo

40 A una solución a -10°C de N-terc-butoxicarbonilglicina (0,48 g, 2,8 mmol), Et₃N (0,38 ml, 2,7 mmol) en THF (5 ml) tratada con cloroformiato de etilo (0,26 ml, 2,7 mmol) se le añade lentamente una solución de **P17** (1 g, 2,7 mmol) y Et₃N (0,42 ml, 3 mmol) en una mezcla DMF/THF (13 ml/7,6 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20h. La mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae con AcOEt, se seca y después se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice a través de un depósito sólido utilizando un eluyente CH₂Cl₂/EtOH: 97/3. Se obtiene el producto **224** (0,46 g).

45 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): 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 amplio, 12H)
IR (cm⁻¹): 3305
LCMS [M+H]⁺ = 485

50 *Producto intermedio 320:* {(2S,3S)-1-[(1-{3,5-difluor-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil)amino]-3-metil-1-oxopentan-2-il]carbamato de terc-butilo

Obtenido de acuerdo con el mismo protocolo a partir de **P17** utilizando N-*terc*-butoxicarbonil-(L)-isoleucina. El producto intermedio **320** se transforma directamente en **P55** por tratamiento de acuerdo con el protocolo descrito para **P17**.

5 *Producto intermedio 392: {2-[(1-{3,5-difluor-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil)amino]-2-oxoetil}metilcarbamato de terc-butilo*

Obtenido de acuerdo con el mismo protocolo a partir de **P17** utilizando metil-N-*terc*-butoxicarbonilglicina.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,32 (m, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,15 (d amplio, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,32 (dd, 2H), 7,21 (d, 2H), 5,03 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 2,85 (s, 3H), 1,44 (d, 3H), 1,38 (s, 9H)

IR (cm⁻¹): 3303, 3200-2500, 1699, 1672, 1660, 1632

10 *Producto 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 de acuerdo con el mismo protocolo a partir de **P53** utilizando N-*terc*-butoxicarbonilglicina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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)

15 **IR (cm⁻¹):** 3600-2500, 1695, 1633, 1505

LCMS [M+H]⁺ = 463

Los productos intermedios así obtenidos se desprotegen en medio ácido para obtener los productos finales según el procedimiento descrito para el producto **P110** cuando están protegidos en forma de carbamatos de terc-butilo.

Las aminas obtenidas se transforman en productos intermedios alquilo de acuerdo con los siguientes protocolos:

20 *Producto intermedio 469: {2,6-difluor-4-[(1R)-1-[[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]amino]etil]fenil}(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona*

A una solución de **468** (1 g, 2,8 mmol) en DMF (10 ml) se añade K₂CO₃ (1,2 g, 8,4 mmol) y 2(2-bromoetoxi)-tetrahydro-2H-pirano (0,46 ml, 3,08 mmol). La mezcla se calienta a 80°C durante 20h. El disolvente se evapora bajo vacío, el residuo se recoge con agua y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y después se concentra bajo vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice utilizando un eluyente CH₂Cl₂/EtOH: 98-2. Se obtiene el producto **469** (0,59 g) en forma de un aceite.

25 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,58 (quad y m, 3H), 3,85 (quad, 1H), 3,75-3,45 (2m, 2H), 3,68-3,45 (2m, 2H), 2,65-2,5 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,75-1,65 (2m, 2H), 1,50 (t y m, 7H), 1,30 (d, 3H)

30 **IR (cm⁻¹):** 3333, 1674

Producto intermedio 437: {2,6-difluor-4-[(1S)-1-[[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]amino]etil]fenil}(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

Obtenido de acuerdo con el mismo protocolo a partir del producto intermedio **435**.

35 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,58 (quad y m, 3H), 3,85 (quad, 1H), 3,75-3,45 (2m, 2H), 3,68-3,45 (2m, 2H), 2,65-2,5 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,75-1,65 (2m, 2H), 1,50 (t y m, 7H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3328, 1671

Producto intermedio 285: [2,6-difluor-4-(1-[[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]amino]etil]fenil}(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

40 Este procedimiento se utiliza también para preparar el producto intermedio **285**, mezcla racémica de los productos intermedios **469** y **437**.

Producto intermedio 422: [2,6-difluor-4-(2-[[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]amino]propan-2-il)fenil}(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

Obtenido de acuerdo con el mismo protocolo a partir de **421**.

45 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 4,57 (quad 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)

Producto intermedio 516: (2,6-difluor-4-[(1R)-1-[[2-(metoxietil)amino]etil]fenil}(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

A una solución de **468** (1 g, 2,8 mmol) en DMF (15 ml) se añade Et₃N (1,18 ml, 8,4 mmol) y 2-bromoetil metil éter (0,29 ml, 3,1 mmol). La mezcla se calienta a 70°C durante 4 días. El medio se decanta en presencia de agua y cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con agua y después con una disolución saturada de NaCl. Después de un secado sobre MgSO₄ y concentración bajo vacío, el residuo se cromatografía sobre gel de sílice utilizando un eluyente CH₂Cl₂/AcOEt: 50/50. Se obtiene el producto **516** (0,46 g) en forma de un aceite.

5 **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 4,6 (quad, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,4 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,25 (s, 1H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3325

LCMS [M+H]⁺ = 414

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

Producto intermedio 517: (2,6-difluor-4-((1S)-1-[(2-metoxietil)amino]etil)fenil)(1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

Obtenido de acuerdo con el mismo protocolo a partir de **435**.

15 **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 4,6 (quad, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,4 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,25 (s, 1H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3325

LCMS [M+H]⁺ = 414

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

Producto intermedio 753: [2,6-difluor-4-(1-[(2-(metilsulfonil)etil)amino]etil)fenil](1-etoxiisoquinolein-5-il)metanona

20 A una solución de **752** (0,7 g, 2,09 mmol) en 1,4-dioxano (7,5 ml) se añade diisopropil-etil-amina (0,47 ml, 3,3 mmol) y metil-vinil-sulfona (1,09 ml, 1,2 mmol). La mezcla se calienta a 90°C durante 8 días. El medio se decanta en presencia de agua y cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NH₄Cl y después con una disolución saturada de Na₂CO₃. Después de secado sobre MgSO₄ y concentración bajo vacío, el residuo se cromatografía sobre gel de sílice utilizando un eluyente CH₂Cl₂/EtOH: de 100/0 a 95/5. Se obtiene el producto **753** (0,46 g) en forma de un aceite.

25 **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,53 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,58 (quad, 2H), 3,88 (quad, 1H), 3,23 (quad, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,29 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3339, 1671, 1371, 1119

Los productos intermedios **422**, **437**, **469**, **516**, **517**, **753** obtenidos se desprotegen en medio ácido para obtener los productos finales de acuerdo con el procedimiento descrito para el producto **P17**.

Producto	Resulta de	Nomenclatura Descripción analítica
P38	P17	Clorhidrato de N-(1-{3,5-difluor-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil)glisinamida RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,70 (m, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 1,45 (d, 3H) IR (cm ⁻¹): 3100-3000, 3000-2800, 1672 HRMS (ESI) : m/z teórico para C ₂₀ H ₁₈ F ₂ N ₃ O ₃ [M+H] ⁺ 386,1316, medido 386,1315
P48	285	Clorhidrato de 5-(2,6-difluor-4-{1-[(2-hidroxietil)amino]etil}benzoil)isoquinolein-1(2H)-ona RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,70-11,60 (s, 1H), 10,0-9,0 (2m, 2H), 8,55 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,77-7,55 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 5,5-5,0 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,95-2,80 (2m, 2H) IR (cm ⁻¹): 3350, 2844-2400, 1687-1674, 1633 HRMS (ESI) : m/z teórico para C ₁₀ H ₁₉ F ₂ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺ 373,1364, medido 373,1362
P54	P17	Clorhidrato de N-(1-{3,5-difluor-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil)-L-isoleucinamida RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,65 (s amplio, 1H), 9,25 (2d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,12 (masivo, 3H), 7,90 (2d, 1H), 7,60 (2t, 1H), 5,10 (quint, 1H), 3,72 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,60-1,05 (m, 3H), 0,95-0,85 (m, 6H) IR (cm ⁻¹): 3600-2300, 1689, 1661, 1630 HRMS (ESI) : m/z teórico para C ₂₄ H ₂₆ F ₂ N ₃ O ₃ [M+H] ⁺ 442,194223, medido 442,1939

Producto	Resulta de	Nomenclatura Descripción analítica
P69	P17	<p>Clorhidrato de <i>N</i>-(1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil)-<i>N</i>²-metilglisinamida</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11,70 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,80 (m, 2H), 8,52 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 5,05 (quint, 1H), 3,80 (AB, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,45 (d, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3700-2000, 1689, 1672, 1632</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₁H₂₀F₂N₃O₃ [M+H]⁺ 400,1473, medido 400,1456</p>
P76	419	<p>Clorhidrato de <i>N</i>-(4,6-difluor-5-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-1-il)glisinamida</p> <p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11,60 (m, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 5,40 (quad, 1H), 3,65 (2d, 2H), 3 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,00 (m, 1H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3300-2300, 3289, 1652, 1628, 1544</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₁H₁₈F₂N₃O₃ [M+H]⁺ 398,1316, hallado 398,1304.</p> <p>Pureza óptica (SFC: columna AD 5 μM 4,6 x 250 mm; eluyente: CO₂ / (metanol/butilamina: 100/0,5): 65/35; detección: 255 nm): > 99% (ausencia de P79)</p>
P77	P53	<p>Clorhidrato de <i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-{3-metil-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil]glisinamida</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11,50 (m, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,10 (m, 3H), 7,65 (dd, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,00 (quint, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,40 (d, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3650-2080, 1675-1660, 1600, 1557, 832-688</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₁H₂₂N₃O₃ [M+H]⁺ 364,1661, medido 364,1648</p>
P78	422	<p>Clorhidrato de 5-(2,6-difluor-4-{2-[(2-hidroxietil)amino]propan-2-il}benzoil)isoquinolein-1(2<i>H</i>)-ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11,70 (s amplio, 1H), 9,80- 9,30 (m, 2H), 8,55 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 5,25 (t, 1H), 3,65 (quad, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,80 (s amplio, 6H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3500-2000, 1660, 1627</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₁H₂₁F₂N₂O₃ [M+H]⁺ 387,1520, medido 387,1517</p>
P79	427	<p>Clorhidrato de <i>N</i>-(4,6-difluor-5-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-1-il)glisinamida</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11,60 (m, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 5,40 (quad, 1H), 3,65 (2d, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,00 (m, 1H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3300-2300, 3289, 1652, 1628, 1544</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₁H₁₈F₂N₃O₃ [M+H]⁺ 398,1316, medido 398,1334.</p> <p>Pureza óptica (SFC: columna AD 5 μM 4,6 x 250 mm; eluyente: CO₂ / (metanol/butilamina: 100/0,5): 65/35; detección: 255 nm): > 99% (ausencia de P76)</p>
P83	436	<p>Clorhidrato de <i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-{3,5-difluor-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil]glisinamida</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11,65 (s amplio, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,30-7,90 (s amplio, 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>IR (cm⁻¹): 3318, 3200-2500, 1692, 1674</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₀H₁₈F₂N₃O₃ [M+H]⁺ 386,1316, medido 386,1300</p> <p>α_D (589 nM) = -59,93 (c = 1, DMSO) a 20°C</p>
P84	437	<p>Clorhidrato de 5-(2,6-difluor-4-{(1<i>S</i>)-1-[(2-hidroxietil)amino]etil}benzoil)isoquinolein-1(2<i>H</i>)-ona</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11,70 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 5,24 (t, 1H), 4,53 (q, 1H), 3,69 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 1,63 (d, 3H)</p> <p>IR (cm⁻¹): 3500-3200, 3200-2200, 1685, 1620</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C₂₀H₁₉F₂N₂O₃ [M+H]⁺ 373,1364, medido 373,1350</p> <p>α_D (589 nM) = -1,7 (c = 0,01, DMSO) a 20°C</p>

Producto	Resultado de	Nomenclatura Descripción analítica
P89	469	Clorhidrato de 5-(2,6-difluor-4-((1R)-1-[(2-hidroxi)etil]amino)etil)benzoil)isoquinolein-1(2H)-ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,80 (s amplio, 1H), 10,80-10,30 (2s amplio, 2H), 8,52 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (d+t, 3H), 7,40 (d, 2H), 5,25 (t, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,95-2,70 (m, 2H), 1,65 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3500-2700, 3200-2700, 1685-1672 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₂₀ H ₁₉ F ₂ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺ 373,1364, medido 373,1348 α_D (589 nM) = 1,29 (c = 1, DMSO) a 20°C
P97	468	Clorhidrato de 5-(2,6-difluor-4-((1R)-1-[(2-metoxi)etil]amino)etil)benzoil)isoquinolein-1(2H)-ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,66 (m, 1H), 9,67-9,38 (2m, 2H), 8,54 (dd, 1H), 7,98 (d amplio, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,42 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,05-2,90 (2m, 2H), 1,62 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3500-2000, 1671, 1630 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₂₁ H ₂₁ F ₂ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺ 387,1520, medido 387,1524 Pureza óptica (SFC: columna OZ-H 5 μM 4,6 x 250 mm; eluyente: CO ₂ / (metanol/dietilamina: 100/0,5): 73/27; detección: 254 nm): 98,7%
P98	495	Clorhidrato de 5-(2,6-difluor-4-((1S)-1-[(2-metoxi)etil]amino)etil)benzoil)isoquinolein-1(2H)-ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,68 (m, 1H), 9,90-9,56 (2m, 2H), 8,54 (dd, 1H), 7,99 (d amplio, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,57 (t, 1H), 7,42 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,05-2,90 (2m, 2H), 1,64 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3500-2000, 1693, 1662, 1627 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₂₁ H ₂₁ F ₂ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺ 387,1520, medido 387,1524 Pureza óptica (SFC: columna OZ-H 5 μM 4,6 x 250 mm; eluyente: CO ₂ / (metanol/dietilamina: 100/0,5): 73/27; detección: 254 nm): > 99% (ausencia de P97)
P138	742	Clorhidrato de N-(2-{3,5-difluor-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}propan-2-il)glisinamida RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,90-11,50 (m, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,20-7,85 (m, 3H), 7,90 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,65 (s, 6H) IR (cm⁻¹): 3600-2000, 3303, 1672, 1628 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₂₁ H ₂₀ F ₂ N ₃ O ₃ [M+H] ⁺ 400,1473, medido 400,14518
P140	753	Clorhidrato de 5-[2,6-difluor-4-(1-[[2-(metilsulfonil)etil]amino]etil)benzoil]isoquinolein-1(2H)-ona RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,70 (m, 1H), 10,50-10,00 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,40-3,10 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,65 (d, 3H) RMN ¹⁹F: -111,7 IR (cm⁻¹): 3100, 2800-2600, 1674-1634, 1276-1139 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₂₁ H ₂₁ F ₂ N ₂ O ₄ S [M+H] ⁺ 435,1190, medido 435,1152
P142	765	Clorhidrato de N-[(1R)-1-{3,5-difluor-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolein-5-il)carbonil]fenil}etil]glisinamida RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,0-11,5 (m, 1H), 9,0 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,2-7,8 (m, 3H), 7,55 (t, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,30 (d, 2H), 5,05 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 1,45 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3307, 3300-2000, 1691, 1673 HRMS (ESI): m/z teórico para C ₂₀ H ₁₈ F ₂ N ₃ O ₃ [M+H] ⁺ 386,1316, medido 386,1300 α_D (589 nM) = +62,5 (c = 1, DMSO) a 20°C

Estudios farmacológicos

Ensayo enzimático ROCK1

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

5

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 EGTA/Tris, 8 mM de MgCl₂, 1,6 mM de DTT y 0,008% de Tween 20.

5 A continuación se inicia la reacción añadiendo 50 nM de sustrato Ulight-RRRSLLLE (PLK) y 1 μM de ATP, y se deja incubar la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Para las medidas basales de control se excluyó la enzima de la mezcla de reacción.

10 Después de la incubación, la reacción se detiene añadiendo 13 mM de EDTA. Cinco minutos después se añade el anticuerpo anti-phospho-PLK marcado con quelato de europio. Después de otros 60 minutos 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 entre la medida a 620 nm (referencia).

15 Los resultados se expresan en forma de porcentaje de inhibición de la actividad enzimática control. El compuesto de referencia de inhibición estándar es la estaurosporina, que se ensaya en cada experimento con varias concentraciones para obtener una curva de inhibición a partir de la cual se calcula el valor de IC₅₀ (concentración que induce un 50% de inhibición).

Referencia bibliográfica

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

Ensayo funcional (aorta de rata)

Estudio de la reactividad vascular sobre segmentos aórticos de rata

25 Después de anestesiar al animal, se toma la aorta torácica y se dispone inmediatamente en una solución salina fisiológica (SSF). La aorta torácica proximal se limpia del tejido conjuntivo adherente y se cortan 4 anillos aórticos (3-4 mm). El endotelio se retira mecánicamente sin dañar las células musculares lisas.

30 Estos anillos sin endotelio se disponen en medio SSF en cubas de órgano aislado mantenidas a 37°C en presencia de carbógeno. La tensión isométrica de los anillos se registra con ayuda de un captador de fuerza. En su tensión óptima, los anillos se someten a un período de equilibrado, período durante el cual el medio fisiológico se sustituye regularmente.

A continuación, las preparaciones se contraen 2 veces con ayuda de una solución hiperpotásica (KCl 60 mM), estando seguida cada una de las 2 contracciones por lavados sucesivos para volver a la tensión inicial. La ausencia de endotelio se verifica después de contracción mediante un agonista de los receptores α_1 -adrenérgicos, fenilefrina (PHE, 10⁻⁶ M), seguido por 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 SSF durante 60 minutos con el fin de eliminar los agentes farmacológicos.

5 Los anillos se contraen de nuevo con PHE (10^{-6} M) y, después de la estabilización de la contracción, se añade el producto o su disolvente en concentraciones acumulativas, se ensayan 5 concentraciones: 10^{-8} M, 10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M, y 3×10^{-5} M (si el producto está solubilizado en DMSO) o 10^{-4} M (si el disolvente del producto es H₂O).

Análisis de los resultados

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

10
$$\% \text{ de contracción } B(t) = [x \text{ (mg) de tensión (compuesto) } B(t) / y \text{ (mg) de tensión máxima (PHE) } B] \times 100$$

Las curvas concentración-respuesta obtenidas se analizan y permiten determinar el valor IC₅₀ de cada producto (IC₅₀: concentración de producto necesaria para inhibir un 50% de la contracción máxima inducida por PHE), obteniéndose la estimación del valor IC₅₀ de las curvas concentración-respuesta por regresión no lineal.

Compuesto de fórmula (I)	Relajación (aorta de rata + PHE), IC ₅₀ (M)
P6	2,00E-07
P9	3,30E-08
P17	1,40E-08
P19	2,30E-07
P21	1,00E-06
P24	1,00E-08
P27	5,00E-08
P42	2,00E-07
P45	1,00E-07
P47	4,00E-08
P48	1,50E-07
P50	1,00E-07
P56	1,50E-07
P58	7,00E-08
P59	5,50E-07
P61	1,70E-07
P75	2,00E-07
P129	2,00E-06
P139	2,00E-06

15 *Evaluación de la presión arterial (ratas RSH)*

El efecto de los inhibidores de ROCK se analiza en cuanto a la disminución de la presión arterial (PA) que se induce en ratas espontáneamente hipertensas (RSH) después de la administración intravenosa (i.v.) y/u oral. En resumen, las RSH se anestesian con isoflurano 2% y se someten a la implantación de una sonda de telemetría (PAC40, Data Science International) en la aorta abdominal para registrar la PA y un catéter de polietileno en la vena yugular para realizar la administración i.v.

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

Compuesto de fórmula (I)	Rata RSH Δ PA% máx, IV 3 mg/kg	Rata RSH Δ PA% máx, PO 3 mg/kg
P6	-73,4	-35,6
P9	-67	-53,7
P17	-72,8	-56,6
P19	-39,6	-
P24	-68,2	-52,5
P27	-69	-54
P42	-59,9	-12,3

Compuesto de fórmula (I)	Rata RSH ΔPA% máx, IV 3 mg/kg	Rata RSH ΔPA% máx, PO 3 mg/kg
P45	-60,6	-24
P47	-62,7	-26,4
P48	-67,3	-29,2
P50	-58	-16,8
P56	-54,7	-
P58	-65,1	-52,7
P59	-40,3	-
P61	-59	-
P75	-49,8	-12,4
P129	-30,2	-18,4

Composiciones farmacéuticas

Comprimidos obtenidos por granulación en húmedo.

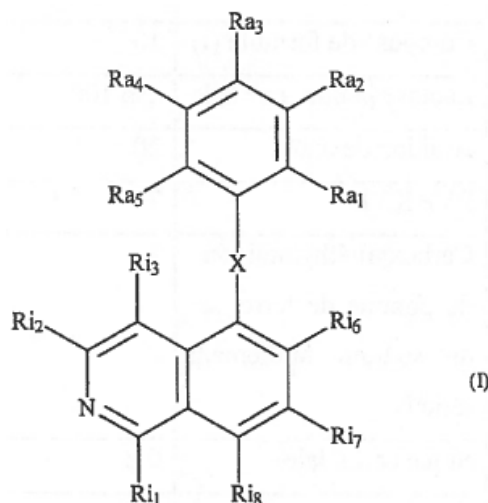
Constituyentes	Cantidad %
Compuesto de fórmula (I)	10
Lactosa polvo normal	hasta 100
Almidón de maíz	20
PVP K30	7
Carboximetilalmidón de patata, sal de sodio débilmente reticulada	3
Sílice coloidal	0,2
Estearato de magnesio	0,5

5 Comprimidos obtenidos por compresión directa:

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

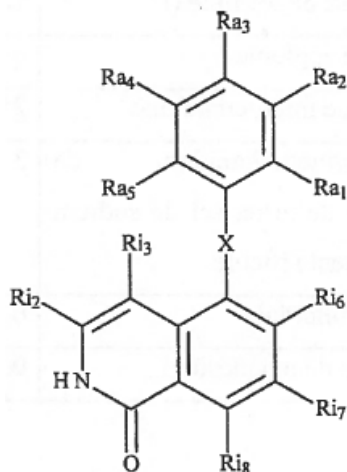
Reivindicaciones

1. Compuesto de fórmula (I):



donde:

- 5
- X representa un grupo -C(=O), -CH(OH)- o -CH₂-,
 - Ri₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, entendiéndose que los compuestos de fórmula (I) donde Ri₁ representa un grupo hidroxilo pueden estar representados con la siguiente forma tautomérica:



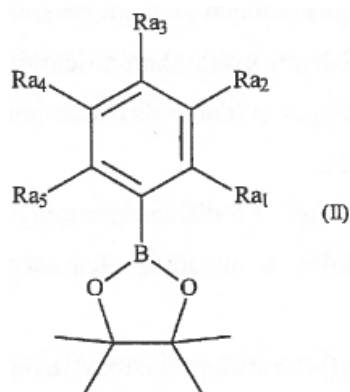
- 10
- Ri₂ y Ri₃, idénticos o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) o un átomo de halógeno,
 - Ri₆, Ri₇ y Ri₈, idénticos o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o de halógeno,
 - Ra₁ y Ra₅, idénticos o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo -O-alquilo(C₁-C₆) o un grupo alquilo(C₁-C₆),
 - Ra₂ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo -O-alquilo(C₁-C₆), un grupo alquilo(C₁-C₆), un heterociclo nitrogenado de 3 a 7 eslabones o un grupo -O-(CH₂)_m-NR'R'',
 - Ra₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo -O-alquilo(C₁-C₆), un grupo -alquilo(C₁-C₆), un heterociclo nitrogenado de 3 a 7 eslabones o un grupo -CR₁R₂NH(R₃),
 - Ra₄ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo -O-alquilo(C₁-C₆), un grupo alquilo(C₁-C₆), o un grupo -CR₁R₂NH(R₃),
- 20 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 -CR₁R₂NH(R₃),
 - Ra₁ y Ra₂ pueden formar, junto con los átomos de carbono que los portan, un heterociclo de 4 a 7 eslabones seleccionados entre tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tetrahidropirano, tetrahidro-2H-piran-4-amina o 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanoamina, y
- 25

- Ra₂ y Ra₃ pueden formar, junto con los átomos de carbono que los portan, un hidrocarburo cíclico de 4 a 7 eslabones seleccionados entre ciclopentano, ciclopentanoamina, N-ciclopentilglisnamida o 1-metilciclopentanoamina,
 - m es un número entero cuyo valor está fijado en 1, 2 o 3,
 - 5 – R' y R'', idénticos o diferentes, representan en cada caso grupos -alquilo(C₁-C₆), o forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un heterociclo de 3 a 7 eslabones,
 - Ry₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C₁-C₆), un grupo -CH₂-ciclohexilo o un grupo 3-metoxifenilo,
 - Ry₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C₁-C₆),
 - 10 – Ry₃ representa:
 - un átomo de hidrógeno,
 - un grupo -C(=O)-CHRY₄-NHRy₅, representando Ry₄ un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C₁-C₆) y representando Ry₅ un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o
 - un grupo -alquilo(C₁-C₆) que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo -O-alquilo(C₁-C₃), un grupo ciclohexilo o un grupo metilsulfonilo,
 - 15 o Ry₁ y Ry₂ forman, junto con el átomo de carbono que los porta, un grupo ciclopropano, ciclobutano o tetrahidropirano,
 - o Ry₂ y Ry₃ forman, junto con los átomos de carbono y de nitrógeno que los portan, respectivamente un grupo pirrolidina o piperidina,
 - 20 sus isómeros ópticos, si existen, así como sus sales de adición de 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, si existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.
- 25 3. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque R₁₁ representa un grupo hidroxilo, entendiéndose que dicho compuesto puede estar representado en su forma tautomérica, sus isómeros ópticos, si existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.
- 30 4. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque Ri₂, Ri₆, Ri₇ y Ri₈ representan en cada caso un átomo de hidrógeno, sus isómeros ópticos, si existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.
5. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque Ra₁ y Ra₅ representan en cada caso un átomo de flúor, sus isómeros ópticos, si existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.
- 35 6. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque Ra₃ o Ra₄ representan un grupo -CRY₁Ry₂NH(Ry₃), sus isómeros ópticos, si existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.
7. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, caracterizado porque:
- 40 – Ry₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C₁-C₆),
- Ry₂ representa un grupo -alquilo(C₁-C₆),
- Ry₃ representa un átomo de hidrógeno,
- sus isómeros ópticos, si existen, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.
8. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque:
- 45 – X representa un grupo -C(=O)-,
- Ri₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,
- Ri₂, Ri₆, Ri₇ y Ri₈ representan en cada caso un átomo de hidrógeno y Ri₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆),
- 50 – Ra₁ y Ra₅, idénticos o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o de flúor, o un grupo alquilo(C₁-C₆),
- Ra₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C₁-C₆),
- Ra₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo piperidina o un grupo -CRY₁Ry₂NH(Ry₃),
- Ra₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo -CRY₁Ry₂NH(Ry₃), entendiéndose que Ra₃ y Ra₄ no pueden representar simultáneamente un grupo -CRY₁Ry₂NH(Ry₃), y que:

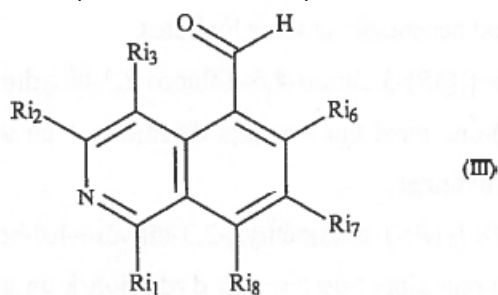
- cuando Ra₃ representa un grupo -CR₁R₂NH(R₃), Ra₁ y Ra₂ pueden formar, junto con los átomos de carbono que los portan, un grupo tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o tetrahidropirano, o
 - cuando Ra₃ representa un átomo de hidrógeno, Ra₁ y Ra₂ pueden formar, junto con los átomos de carbono que los portan, un grupo tetrahidro-2*H*-pirano-4-amina o 1-(tetrahidro-2*H*-pirano-4-il)metanoamina, o
 - Ra₂ y Ra₃ pueden formar, junto con los átomos de carbono que los portan, un grupo ciclopentanoamina o 1-metilciclopentanoamina,
- Ry₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C₁-C₆) o un grupo -CH₂-ciclohexilo,
 - Ry₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C₁-C₆),
 - Ry₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C₁-C₆) que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo,

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

9. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, seleccionado entre:
- [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona, así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición de 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 de 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 de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
 - 1-[3,5-difluor-4-(isoquinolein-5-ilmetil)fenil]etanoamina, así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición de 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 de 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 de 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 de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
 - 5-[4-(1-aminoetil)-2-fluor-3-metoxibenzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona, así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición de 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 de 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 de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
 - 5-(2,6-difluor-4-{1-[(2-hidroxi)etil]amino}etil)benzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona, así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición de 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 de 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 de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
 - 5-[(1-amino-4,6-difluor-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)carbonil]isoquinolein-1(2*H*)-ona, así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
 - 5-[(3*R*)-3-amino-4,6-difluor-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]carbonil]isoquinolein-1(2*H*)-ona, así como sus sales de adición de 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 de un ácido farmacéuticamente aceptable,
 - 5-[2,6-difluor-4-(piperidin-2-il)benzoil]isoquinolein-1(2*H*)-ona, así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición de 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 de 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 de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.
10. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (Ia), caso particular de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 donde X representa un grupo -C(=O), caracterizado porque los compuestos de fórmula (Ia) se preparan a partir de un compuesto de fórmula (II):



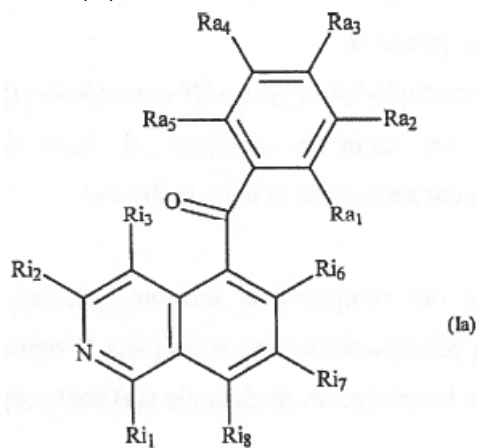
que se somete a una reacción de acoplamiento con el compuesto de fórmula (III):



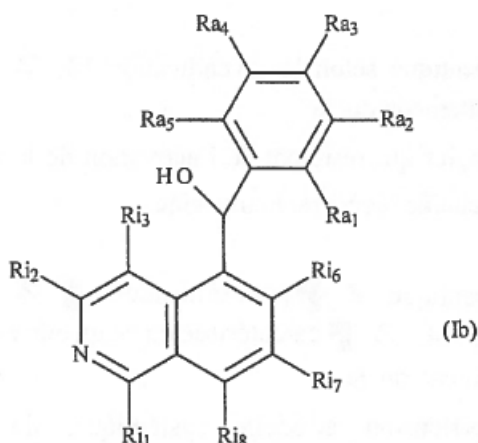
5

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

para obtener el compuesto de fórmula (Ia):

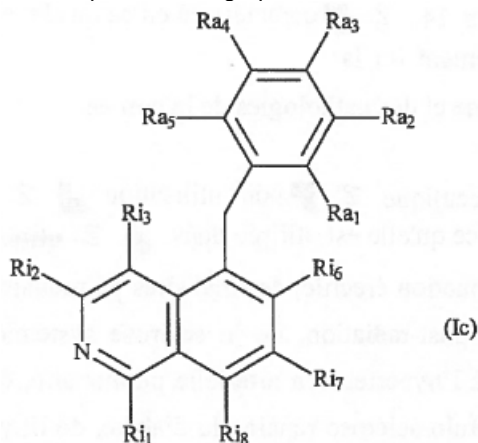


11. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (Ib), caso particular de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 donde X representa un grupo -CH(OH)-



caracterizado porque los compuestos de fórmula (Ib) se preparan a partir de los compuestos de fórmula (Ia) según la reivindicación 10 por reacción de reducción en presencia de tetraborohidruro de sodio.

- 5 **12.** Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (Ic), caso particular de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 donde X representa un grupo -CH₂-



caracterizado porque los compuestos de fórmula (Ic) se preparan a partir de los compuestos de fórmula (Ib) según la reivindicación 11 por reacción de reducción en presencia de ácido trifluoroacético y trietilsilano.

- 10 **13.** Composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.
- 14.** Composición farmacéutica según la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento o la prevención de 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 para su uso según la reivindicación 14, caracterizada porque se utiliza en el tratamiento o la prevención de la hipertensión arterial sistémica, la hipertensión arterial pulmonar, la angina de pecho, el infarto de miocardio, la reestenosis postangioplastia, el aneurisma aórtico, la oclusión de arterias periféricas, la aterosclerosis, la fibrosis cardíaca y la insuficiencia cardíaca.
- 20 **16.** Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 15, caracterizada porque se utiliza en el tratamiento o la prevención de la hipertensión arterial sistémica.
- 17.** Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 14, caracterizada porque se utiliza en el tratamiento o la prevención del glaucoma y patologías de la córnea.
- 25 **18.** Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 14, caracterizada porque se utiliza en el tratamiento o la prevención de la disfunción eréctil, enfermedades pulmonares broncoobstructivas, fibrosis intestinal postradiación, esclerosis sistémica cutánea, fibrosis pulmonar asociada a la hipertensión arterial pulmonar, enfermedades hepáticas, fibrosis y glomerulosclerosis renal, diabetes, hiperglucemia,

insulinorresistencia, nefropatías diabéticas inducidas o no por hipertensión, enfermedades trombóticas, vasoespasma cerebral e isquemia cerebral resultante.