



(86) **Date de dépôt PCT/PCT Filing Date:** 2015/02/20
(87) **Date publication PCT/PCT Publication Date:** 2015/08/27
(45) **Date de délivrance/Issue Date:** 2018/07/03
(85) **Entrée phase nationale/National Entry:** 2016/07/28
(86) **N° demande PCT/PCT Application No.:** FR 2015/050415
(87) **N° publication PCT/PCT Publication No.:** 2015/124877
(30) **Priorité/Priority:** 2014/02/21 (FR1451389)

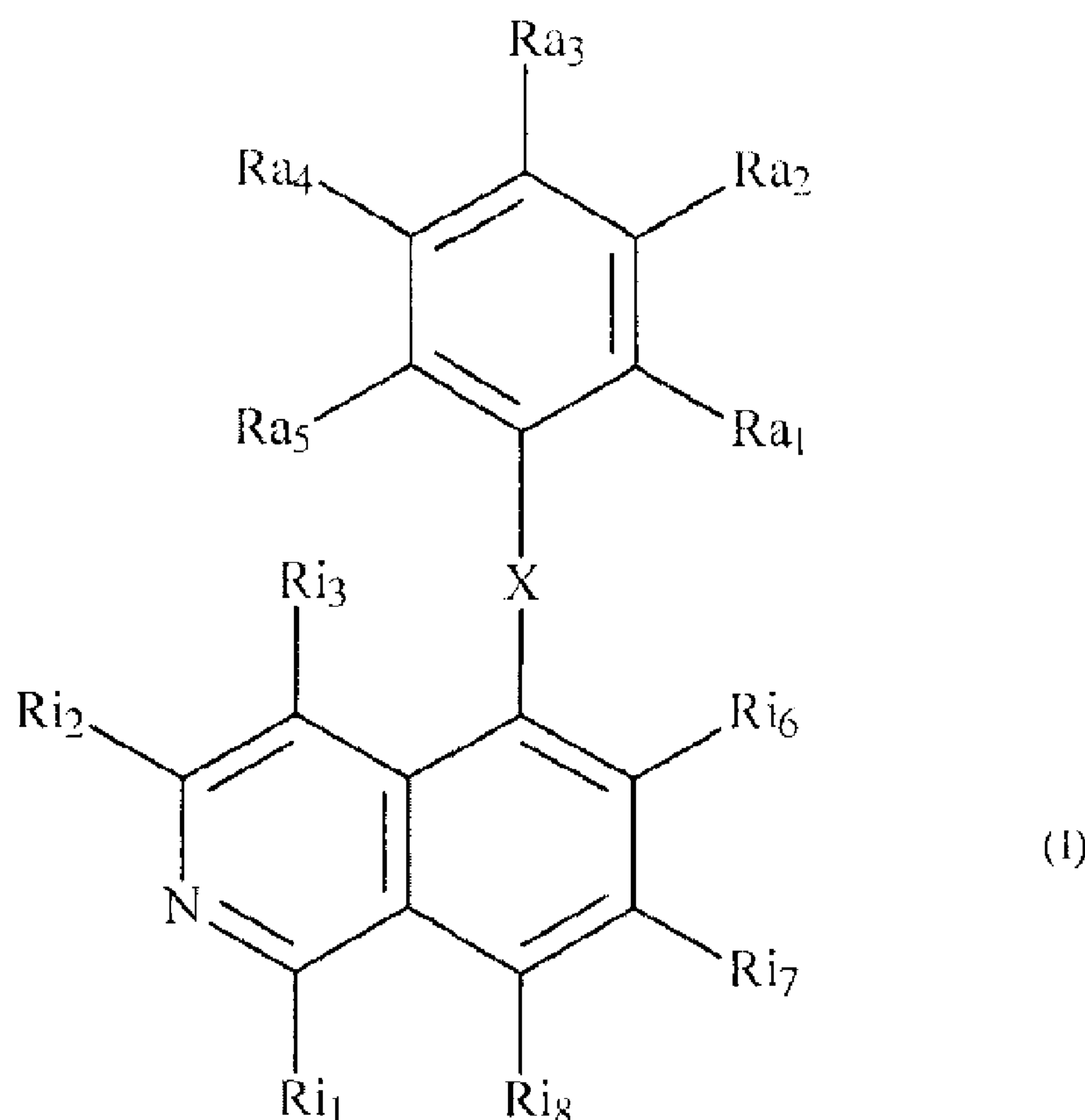
(51) **Cl.Int./Int.Cl. C07D 217/02** (2006.01),
A61K 31/472 (2006.01), **A61P 9/00** (2006.01),
C07D 217/24 (2006.01), **C07D 405/06** (2006.01)

(72) **Inventeurs/Inventors:**
CHIMENTI, STEFANO, FR;
COURCHAY, CHRISTINE, FR;
DESSINGES, AIMEE, FR;
GELLIBERT, FRANCOISE, FR;
GOUMENT, BERTRAND, FR;
KONNERT, MARC, FR;
...

(73) **Propriétaire/Owner:**
LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(74) **Agent:** NORTON ROSE FULBRIGHT CANADA

(54) **Titre : DERIVES DE 5-BENZYLISOQUINOLEINE POUR LE TRAITEMENT DE MALADIES CARDIOVASCULAIRES**
(54) **Title: DERIVATIVES OF 5-BENZYLISOQUINOLINE FOR THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES**



(57) **Abrégé/Abstract:**

L'invention concerne de nouveaux dérivés isoquinoléines de formule (I), leur synthèse et leur utilisation dans la prévention et/ou le traitement de pathologies qui résultent de l'activation de la voie RhoA/ROCK et de la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine. X représente un groupement -C(=O)-, -CH(OH)- ou -CH₂-, et les autres substituants représentent des groupements variés tels que définis dans la revendication 1.

(72) **Inventeurs(suite)/Inventors(continued):** PEGLION, JEAN-LOUIS, FR; POITEVIN, CHRISTOPHE, FR;
VILAINE, JEAN-PAUL, FR; VILLENEUVE, NICOLE, FR

(74) **Agent(suite/continued):** LLP/S.E.N.C.R.L., S.R.L.

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

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
27 août 2015 (27.08.2015)

WIPO | PCT

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

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 217/02 (2006.01) A61K 31/472 (2006.01)
C07D 217/24 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2015/050415

(22) Date de dépôt international :

20 février 2015 (20.02.2015)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

1451389 21 février 2014 (21.02.2014) FR

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

(72) Inventeurs : CHIMENTI, Stefano; 199, boulevard Voltaire, F-75011 Paris (FR). COURCHAY, Christine; 15, rue Jean Tassel, F-91430 Igny (FR). DESSINGES, Aimée; Appart. N° 47, 8, Bd du Général de Gaulle, F-92500 Rueil-Malmaison (FR). GELLIBERT, Françoise; 7, Chemin de la Croix de Bures, F-91440 Bures-sur-Yvette (FR). GOU-MENT, Bertrand; 53, rue du Louvre, F-78220 Viroflay (FR). KONNERT, Marc; Bat E2, 30, rue Soeur Azélie, F-95170 Deuil-la-Barre (FR). PEGLION, Jean-Louis; 5, al-

lée des Bégonias, F-78110 Le Vesinet (FR). POITEVIN, Christophe; 100, rue de Charonne, F-75011 Paris (FR). VILAINÉ, Jean-Paul; 21, rue des Vallées, F-92290 Chantenay Malabry (FR). VILLENEUVE, Nicole; 60, rue de la Chapelle, F-92500 Rueil Malmaison (FR).

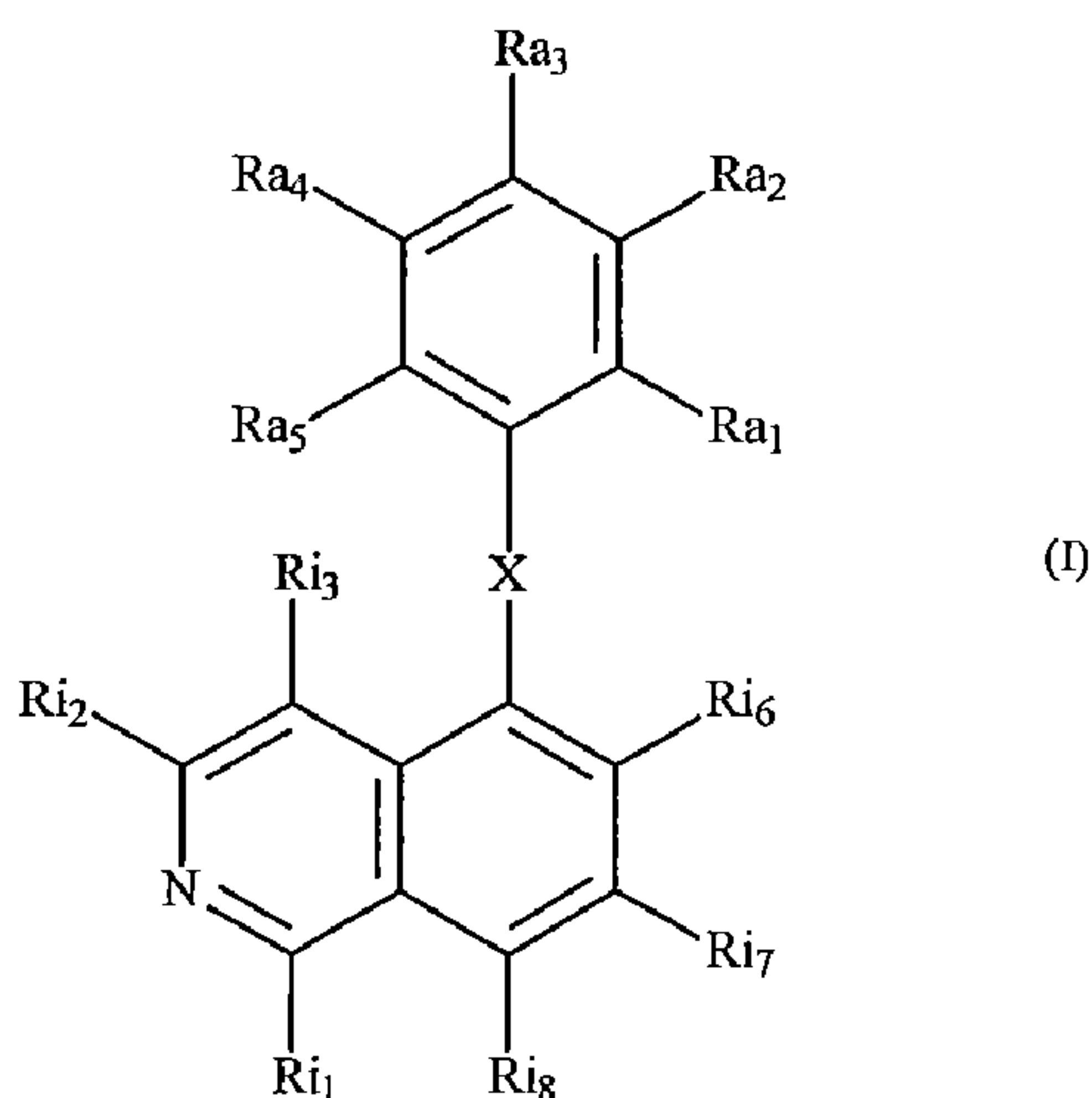
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP,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

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

[Suite sur la page suivante]

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

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

(57) Abstract : The invention relates to novel isoquinoline derivatives of formula (I), to the synthesis thereof, and to the use of same in the prevention and/or treatment of pathologies resulting from the activation of the RhoA/ROCK pathway and the phosphorylation of the light chain of myosin. X represents a group -C(=O)-, -CH(OH)- or -CH₂-, and the other substituents represent various groups such as those defined in claim 1.(57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux dérivés isoquinoléines de formule (I), leur synthèse et leur utilisation dans la prévention et/ou le traitement de pathologies qui résultent de l'activation de la voie RhoA/ROCK et de la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine. X représente un groupement -C(=O)-, -CH(OH)- ou -CH₂-, et les autres substituants représentent des groupes variés tels que définis dans la revendication 1.

WO 2015/124877 A1

WO 2015/124877 A1



Publiée :

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

DÉRIVÉS DE 5-BENZYLISOQUINOLÉINE POUR LE TRAITEMENT DE MALADIES CARDIOVASCULAIRES

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

- 5 Sous l'effet d'agonistes tels que l'angiotensine II, la 5-hydroxytryptamine ou l'endothéline, la protéine RhoA membranaire, appartenant à la famille des petites protéines liées au GTP, acquiert la configuration active liée au GTP, sous le contrôle de facteurs d'échange spécifiques des nucléotides adényliques. Cette forme active membranaire permet la liaison à la protéine Rho- kinase et l'activation de cette dernière.
- 10 Rho- kinase est une sérine/thréonine kinase avec une masse moléculaire de 160 kdaltons et une des nombreuses cibles de la protéine RhoA. Deux isoformes de Rho-kinase, Rho-kinase β /ROCK β /p160ROCK ou ROCK1 et Rho-kinase α /ROCK α ou ROCK2, codées par deux gènes différents, ont été identifiées. Les deux isoformes sont exprimées de manière ubiquitaire, ROCK2 particulièrement dans les cellules musculaires lisses
- 15 vasculaires, le cœur et le cerveau. ROCK1 est exprimée préférentiellement sur les tissus non nerveux tels que le poumon, le foie, la rate, le rein et les testicules. Ces deux isoformes partagent 92% d'homologie dans leur domaine kinasique. L'activation de ROCK par RhoA-GTP conduit à la phosphorylation et l'inhibition d'une sous-unité régulatrice de la myosine phosphatase et permet ainsi de maintenir la chaîne légère de la myosine dans un
- 20 état phosphorylé, indépendamment de la concentration en Ca^{2+} intracellulaire (processus dit de sensibilisation au Ca^{2+}). La phosphorylation de la chaîne légère de la myosine est responsable de l'augmentation de la contractilité du cytosquelette d'actine, qui résulte d'un glissement entre les filaments d'actine et de myosine.

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

-2-

- vasoconstriction par augmentation du tonus myogénique (Rattan et al, Pharmacological Sciences, 880 :1-10, 2011),
- formation des fibres de stress et contraction cellulaire (Kaibuchi et al, Sciences, 275 : 1308, 1997),
- 5 - hypertension artérielle systémique (Uehata et al, Nature, 389 : 990-993, 1997 ; Pacaud et al, P. Nat. Rev. Cardiol .,7(11) : 637-647, 2010),
- hypertension artérielle pulmonaire (Jankov et al, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 299 :H1854-H1864, 2010 ; Fukumoto et al, Heart, 91 : 391-392, 2005) et la fibrose pulmonaire associée (Duong-Quy et al, J. Fran. Viet. Pneu., 03(08) : 1-74, 2012),
- 10 - augmentation de la pression intraoculaire, la rétinopathie et le glaucome qui en résulte (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 ;
- 15 Van de Velde, Acta Ophthalmologica, 91 : s252, 2013), dystrophie de la cornée due à une prolifération des cellules endothéliales (Kinoshita et al, Cornea, 32(8) : 1167-1170, 2013),
- vaso-spasme des coronaires, angine de poitrine, infarctus du myocarde, (Kandabashi et al, Circulation, 101 : 1319-1323, 2000 ; Shimokawa et al, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol, 301 : H287-H296, 2011),
- 20 - dysfonction endothéliale par la régulation négative de la production de NO[•] et athérosclérose (Shimokawa et al, Cardiovasc . Res. 51 : 169-177, 2001),
- anévrisme aortique, occlusion des artères périphériques (Shimokawa et al, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 301 : H287-H296, 2011),
- 25 - dysfonction érectile (Chitale et al, Int J Impot Res, 24(2) : 49-60, 2012),
- prolifération, mobilité des cellules endothéliales et angiogénèse (Imamura et al, Biochem, Biophys Res, 269(2) : 633-640, 2000),
- viscosité du sang et taux de fibrinogène élevé (Zhang et al, Central South Pharmacy, 3,035, 2008),
- 30 - différenciation des fibroblastes cardiaques en myofibroblastes (Kalluri et al, J. Cell. Physiol. 225 :631-637, 2010 ; Sabbadini et al, Circ.Res., 82 : 303-312, 2009 ; Rohr, Heart Rhythm, 6(6) : 848-856, 2009),

-3-

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

-4-

- formation de métastases et développement du cancer du sein, du poumon, du côlon, du cerveau, de la tête et du cou (Liu et al, Cancer Res, 69 : 8742-8751, 2009 ; Li et al, FEBS Lett. 580 : 4252-4260, 2006 ; Vishnubhotla et al, Lab.Invest. 87 : 1149-1158, 2007 ; Zohrabian et al, Anticancer Res. 29 : 119-123, 2009 ; Torre et al, Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 136 : 493-501, 2010 ; Ying et al, Mol.Cancer Ther., 5 : 2158-2164, 2006),
 - activation des ostéoclastes (migration) et de la résorption osseuse (Hruska et al, J Biol chem, 278(31) : 29086-97, 2003),
 - contraction des cellules musculaires lisses bronchiques, maladies broncho-pulmonaires chroniques et asthme (Mori et al, Am. J. Resp. Cell. Mol. Biol., 20(6) : 1190-1200, 1999 ; Kanaide et al, Br J Pharmacol, 132 : 111-118, 2001),
 - augmentation de la voie de signalisation de SREBP (Sterol Response Binding Element) sous l'effet du shear stress et activation du gène codant pour le récepteur aux LDL (Lin et al, Cir. Res., 92(12) : 1296-1304, 2003).
- 15 Ainsi, un composé qui aurait la capacité d'inhiber la Rho kinase et la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine, pourrait prévenir ou traiter les maladies cardiovasculaires ou non-cardiovasculaires telles que : l'hypertension artérielle systémique, l'hypertension artérielle pulmonaire, le glaucome, les rétinopathies, les dégénérescences du nerf optique, les pathologies de la cornée, les maladies coronariennes telles que l'angor, l'infarctus du
- 20 myocarde, la resténose post-angioplastie, l'anévrisme aortique, l'occlusion des artères périphériques, l'athérosclérose, la fibrose cardiaque et l'insuffisance cardiaque, la dysfonction érectile, les maladies pulmonaires broncho-obstructives telles que l'asthme ou le syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte, la fibrose intestinale post-radiation, la sclérose systémique cutanée, la fibrose pulmonaire associée à l'hypertension artérielle
- 25 pulmonaire, la prévention ou le traitement des maladies hépatiques, la fibrose et la glomérulo-sclérose rénale, les néphropathies diabétiques induites ou non par l'hypertension, les maladies thrombotiques, le vaso-spasme cérébral et l'ischémie cérébrale résultante, les douleurs neuropathiques, les maladies neuronales dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, les maladies inflammatoires, le développement du cancer et sa
- 30 progression par les métastases, l'ostéoporose, le métabolisme lipidique.

-5-

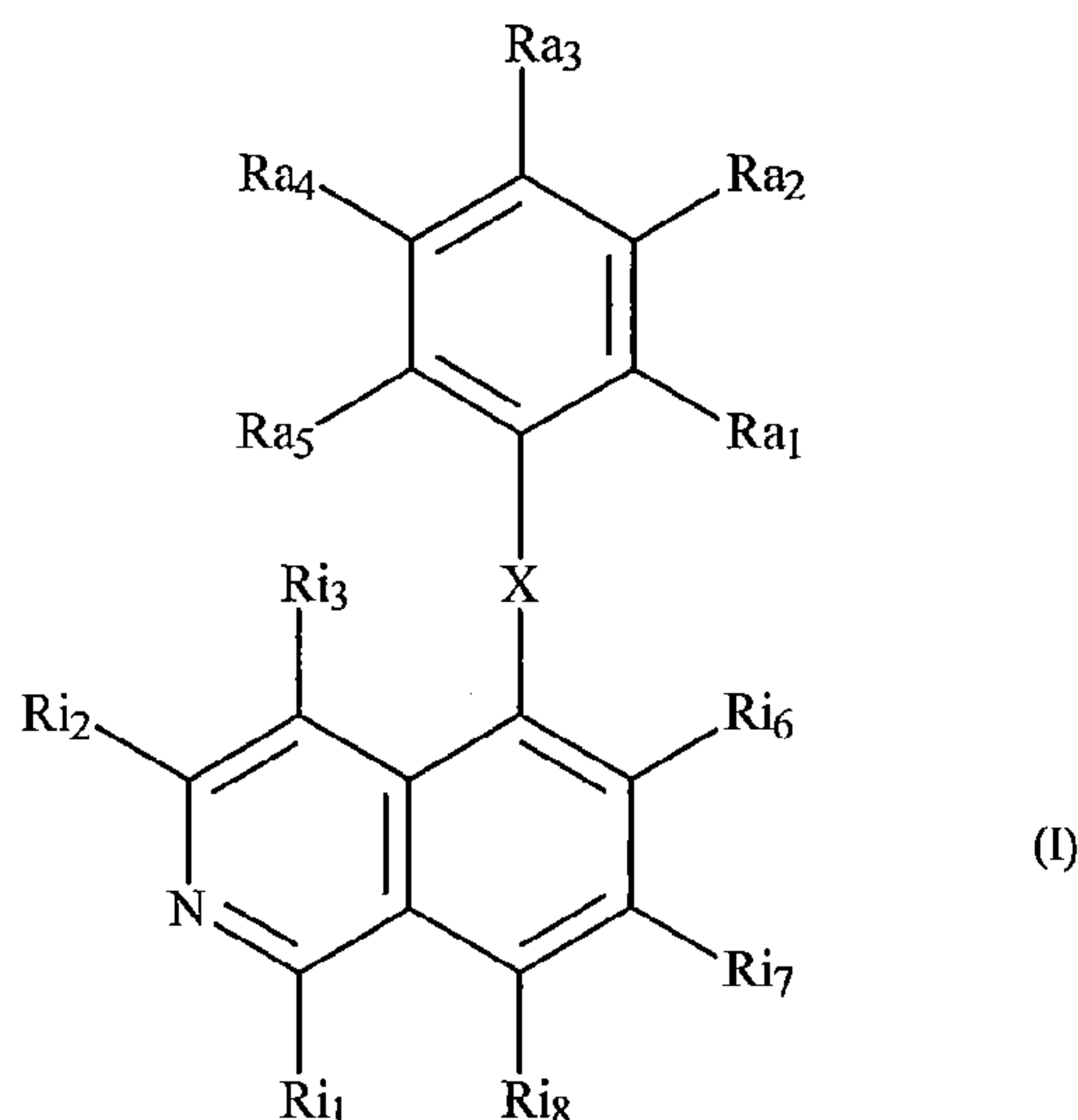
Des inhibiteurs de Rho kinase possédant un squelette isoquinoléine sont décrits dans plusieurs demandes de brevet.

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

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

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

La présente invention concerne les composés de formule (I)



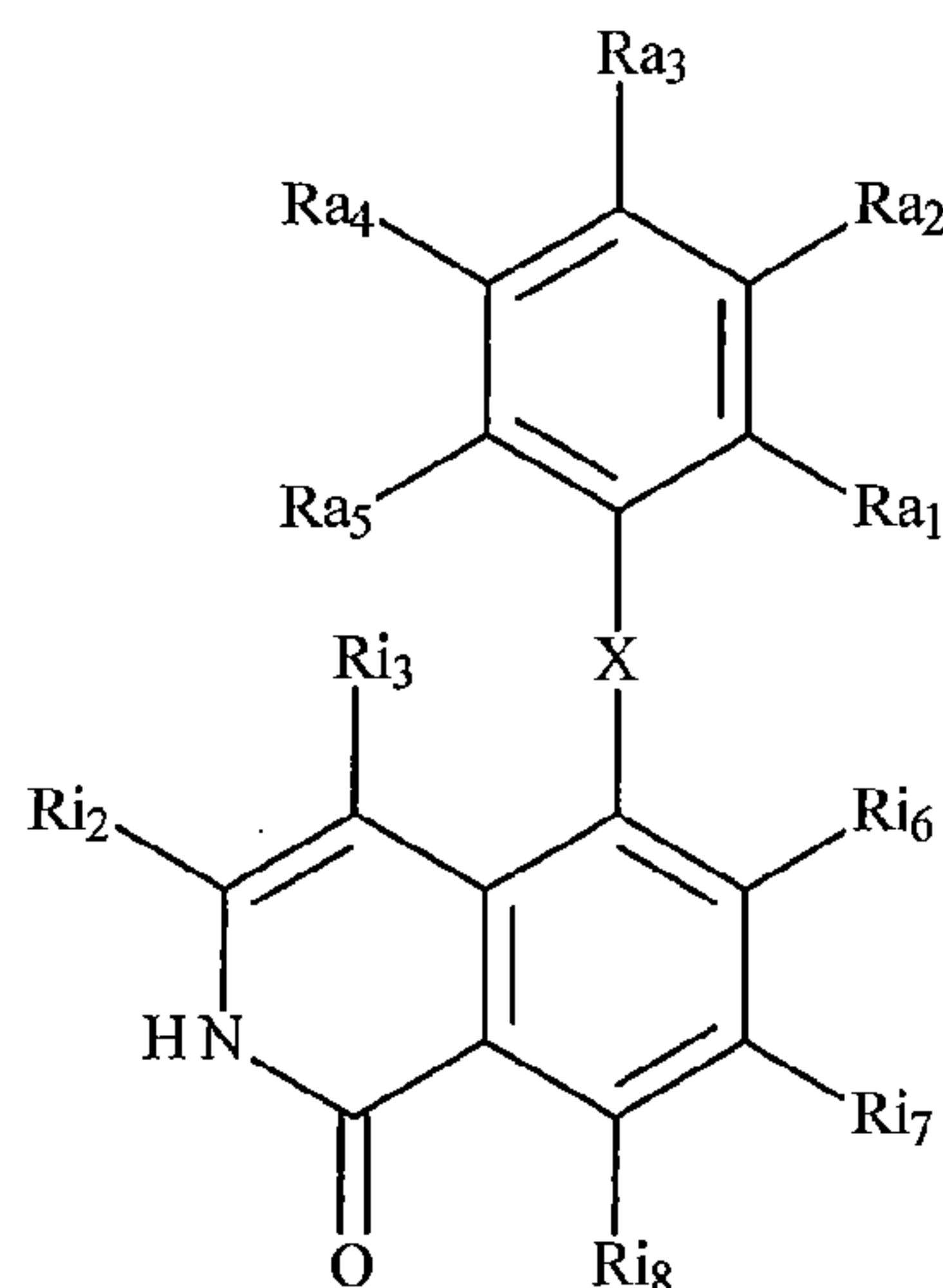
15

dans laquelle :

- X représente un groupement -C(=O), -CH(OH)- ou -CH₂-,
- Ri₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle,

-6-

étant entendu que les composé de formule (I) pour lesquels R_{i1} représente un groupement hydroxyle peuvent être représentés sous la forme tautomère suivante :



- R_{i2} et R_{i3} , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupement (C_1-C_6) alkyle ou un atome d'halogène,
 - R_{i6} , R_{i7} et R_{i8} , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène,
 - R_{a1} et R_{a5} , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement $-O(C_1-C_6)$ alkyle ou un groupement (C_1-C_6) alkyle,
 - R_{a2} représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement hydroxyle, un groupement $-O(C_1-C_6)$ alkyle, un groupement $-(C_1-C_6)$ alkyle, un hétérocycle azoté possédant de 3 à 7 chaînons ou un groupement $-O-(CH_2)_m-NR'R''$,
 - R_{a3} représente un atome d'hydrogène, un groupement $-O(C_1-C_6)$ alkyle, un groupement $-(C_1-C_6)$ alkyle, un hétérocycle azoté possédant de 3 à 7 chaînons, ou un groupement $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$
 - R_{a4} représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement $-O(C_1-C_6)$ alkyle, un groupement $-(C_1-C_6)$ alkyle, ou un groupement $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$,
- étant entendu que :

- R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} et R_{a5} ne peuvent représenter simultanément un atome d'hydrogène,

-7-

- Ra_3 et Ra_4 ne peuvent représenter simultanément un groupement $-CR_{y_1}R_{y_2}NH(R_{y_3})$,
 - Ra_1 et Ra_2 peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un hétérocycle possédant de 4 à 7 chaînons choisi parmi le tétrahydrofurane, le 1,4-dioxane, le tétrahydropyrane, la tétrahydro-2*H*-pyran-4-amine ou la 1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)méthanamine, et
 - Ra_2 et Ra_3 peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle hydrogénocarboné possédant de 4 à 7 chaînons choisi parmi le cyclopentane, la cyclopentanamine, le *N*-cyclopentylglysinamide ou la 1-méthylcyclopentanamine,
- m est un nombre entier dont la valeur est fixée à 1, 2 ou 3,
 - R' et R'' , identiques ou différents, représentent chacun des groupements $-(C_1-C_6)alkyle$, ou bien forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle possédant de 3 à 7 chaînons,
 - R_{y_1} représente un atome d'hydrogène, un groupement $-(C_1-C_6)alkyle$, un groupement $-CH_2-cyclohexyle$, ou un groupement 3-méthoxyphényle,
 - R_{y_2} représente un atome d'hydrogène ou un groupement $-(C_1-C_6)alkyle$,
 - R_{y_3} représente :
 - un atome d'hydrogène,
 - un groupement $-C(=O)-CHR_{y_4}-NHR_{y_5}$ avec R_{y_4} représentant un atome d'hydrogène ou un groupement $(C_1-C_6)alkyle$ et R_{y_5} représentant un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, ou
 - un groupement $-(C_1-C_6)alkyle$ qui peut être substitué par un groupement hydroxyle, un groupement $-O(C_1-C_3)alkyle$, un groupement cyclohexyle ou un groupement méthylsulfonyl,
- ou R_{y_1} et R_{y_2} forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un groupement cyclopropane, cyclobutane ou tétrahydropyrane,
- ou R_{y_2} et R_{y_3} forment ensemble avec les atomes de carbone et d'azote qui les portent respectivement un groupement pyrrolidine ou pipéridine,
- leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

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

Les groupements (C₁-C₆)alkyle peuvent être linéaires ou ramifiés.

Les cycles hydrogénocarbonés ou les hétérocycles présents dans les composés de formule (I) de la présente invention peuvent être substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou par un ou plusieurs des groupements suivants : -NH₂, hydroxyle, -(C₁-C₆)alkyle, -O(C₁-C₆)alkyle, -NH(C₁-C₆)alkyle, -(C₁-C₆)alkyl-NH₂, -NH-C(=O)-(C₁-C₆)alkyl-NH₂.

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

Lorsque Ra₂ ou Ra₃ représente un hétérocycle azoté possédant de 3 à 7 chaînons, cet hétérocycle peut être choisi parmi la liste non limitative suivante : aziridine, azétidine, imidazoline, pyrrolidine, piperidine, piperazine, imidazole, pyrrole, pyridine, pyrimidine, pyridazine, 1,2,3,4-tétrahydropyrimidine, hexahydropyrimidine, hexahydropyridazine.

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

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels Ri₁ représente un groupement hydroxyle, leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels Ri₂ ou Ri₃ représente un groupement (C₁-C₆)alkyle, plus particulièrement un groupement méthyle

-9-

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

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

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

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

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

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

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

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels Ra_3 et Ra_4 représentent un atome d'hydrogène ou un groupement $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$, étant

-10-

entendu que Ra_3 et Ra_4 ne peuvent représenter simultanément un groupement $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$, leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

5 Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels Ra_3 ou Ra_4 représente un groupement $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$, leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels Ra_3 ou Ra_4 représente un groupement $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$ et :

- 10
- R_{y1} représente un atome d'hydrogène ou un groupement $-(C_1-C_6)alkyle$,
 - R_{y2} représente un groupement $-(C_1-C_6)alkyle$,
 - R_{y3} représente un atome d'hydrogène,

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

15 Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels Ra_3 représente un groupement $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$ et Ra_1 et Ra_2 forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un hétérocycle possédant de 4 à 7 chaînons, leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

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

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

-11-

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

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels Ra₂ et Ra₃ forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle hydrogénocarboné possédant de 4 à 7 chaînons, leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

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

- 10 Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels :
- X représente un groupement -C(=O)-,
 - Ri₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle,
 - Ri₂, Ri₆, Ri₇ et Ri₈ représentent chacun un atome d'hydrogène et Ri₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle,
 - 15 - Ra₁ et Ra₅, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou de fluor, ou un groupement (C₁-C₆)alkyle,
 - Ra₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupement -(C₁-C₆)alkyle,
 - Ra₃ représente un atome d'hydrogène, un groupement pipéridine, ou un groupement -CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3}),
 - 20 - Ra₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupement -CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3}), étant entendu que Ra₃ et Ra₄ ne peuvent représenter simultanément un groupement -CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3}), et que :
 - Ra₃ représentant un groupement -CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3}), Ra₁ et Ra₂ peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un groupement tétrahydrofurane, 1,4-dioxane ou tétrahydropyrane, ou
 - 25 • Ra₃ représentant un atome d'hydrogène, Ra₁ et Ra₂ peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un groupement tétrahydro-2*H*-pyran-4-amine ou 1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)méthanamine, ou

-12-

- Ra_2 et Ra_3 peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un groupement cyclopentanamine ou 1-méthylcyclopentanamine,
- Ry_1 représente un atome d'hydrogène, un groupement $-(C_1-C_6)$ alkyle, ou un groupement $-CH_2$ -cyclohexyle,
- 5 - Ry_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement $-(C_1-C_6)$ alkyle,
- Ry_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement $-(C_1-C_6)$ alkyle qui peut être substitué par un groupement hydroxyle,

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

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

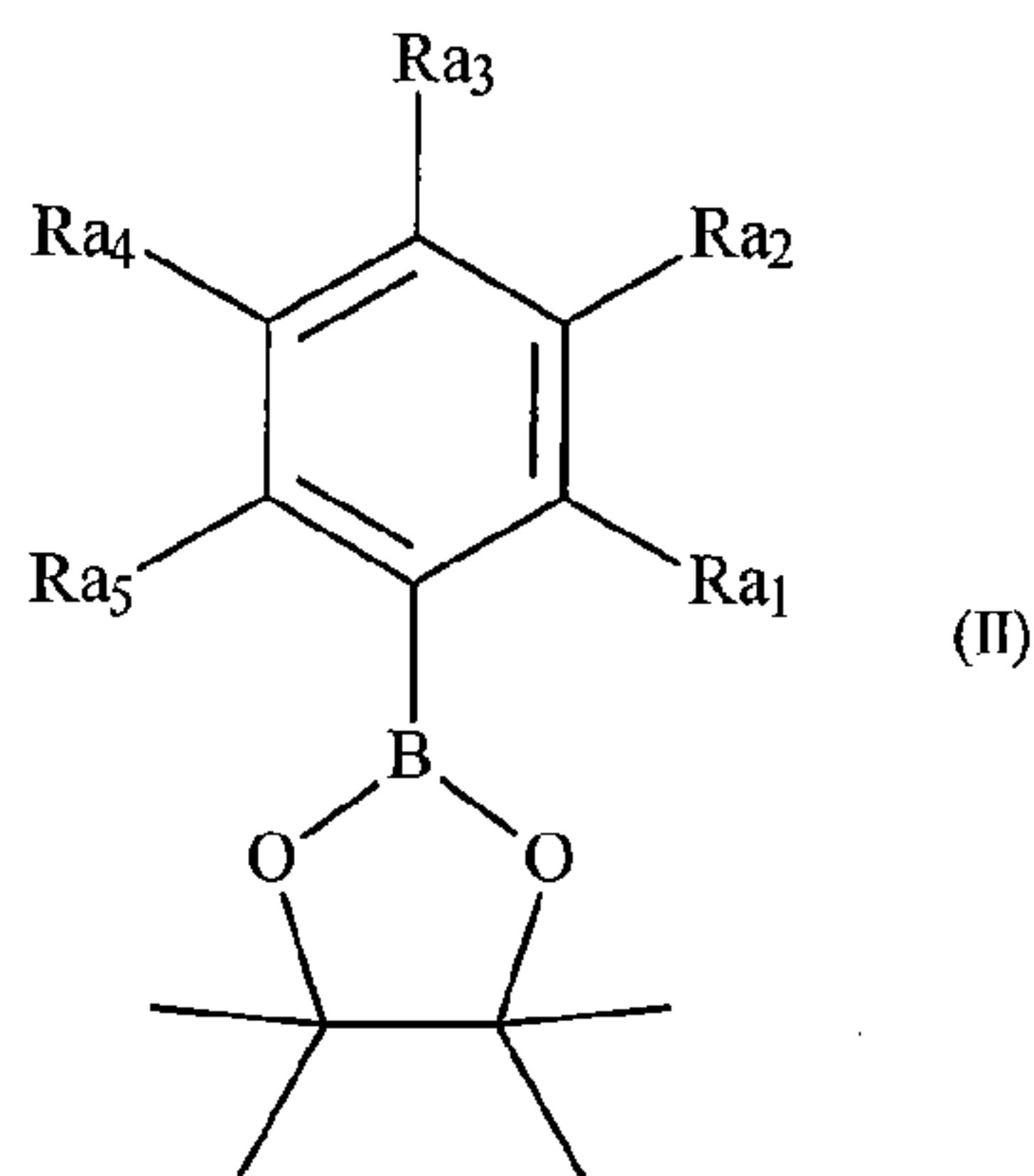
- la [4-(1-aminoéthyl)-2,6-difluorophényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone ainsi que ses isomères optiques et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
- la [4-((1*R*)-1-aminoéthyl)-2,6-difluorophényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone ainsi
15 que ses sels d'addition à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

-13-

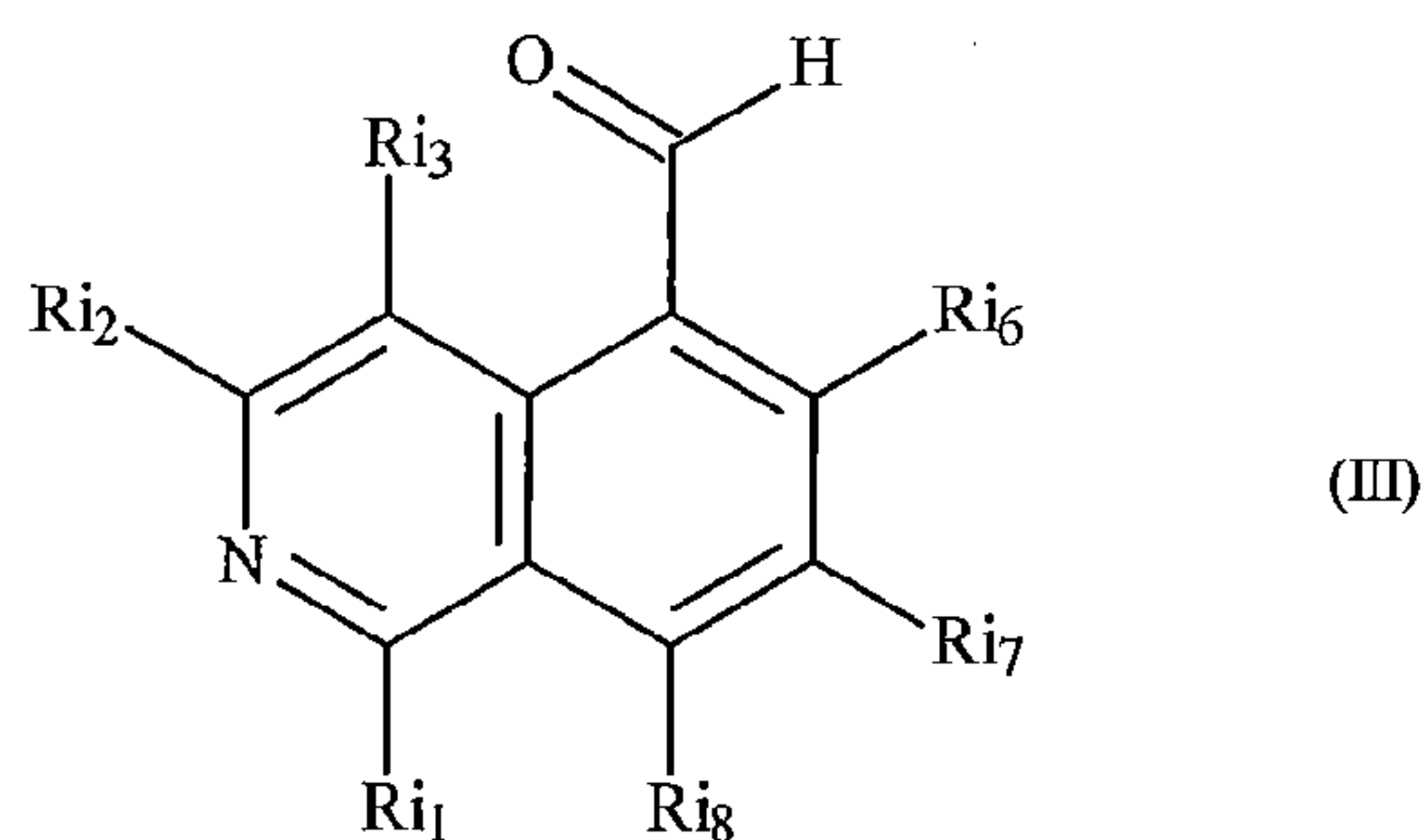
- la 5-({5-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromén-8-yl}carbonyl)isoquinoléin-1(2*H*)-one ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
- 5 - la 5-{4-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-2-méthylbenzoyl}isoquinoléin-1(2*H*)-one ainsi que ses sels d'addition à un acide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

-14-

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

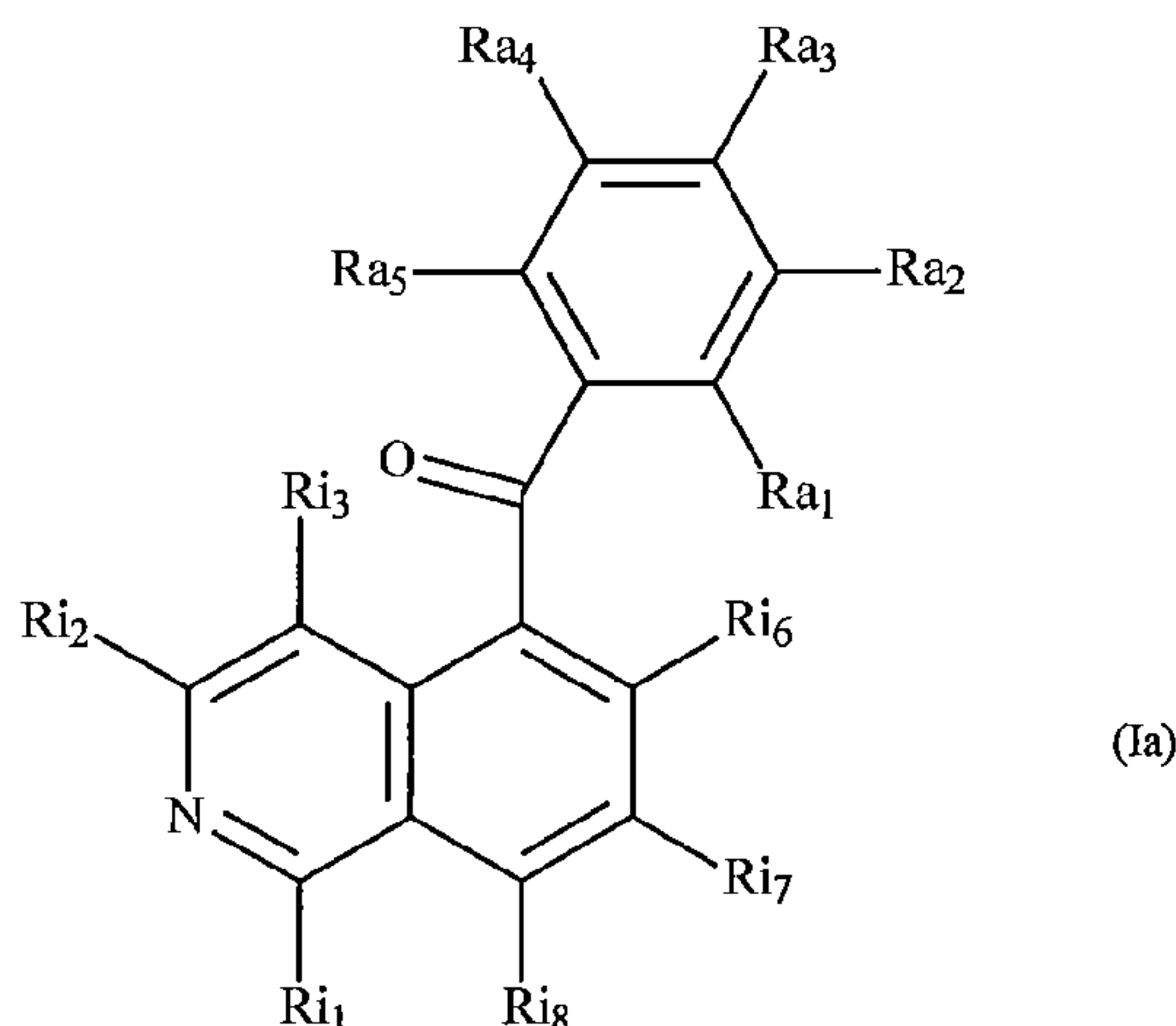


5 qui est soumis à une réaction de couplage avec le composé de formule (III) :



en présence d'un catalyseur au rhodium ou au palladium, d'une phosphine et d'une base dans un solvant organique,
pour conduire au composé de formule (Ia) :

-15-



Parmi les catalyseurs au rhodium et au palladium pouvant être utilisés pour effectuer la réaction de couplage entre le composé de formule (II) et le composé de formule (III) on peut citer à titre non limitatif les catalyseurs suivants : $[\text{Rh}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{Cl}]_2$, $\text{Rh}(\text{acac})(\text{coe})_2$ (coe = cyclooctène) et le complexe de tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium/chloroforme ($\text{Pd}_2\text{dba}_3\text{-CHCl}_3$).

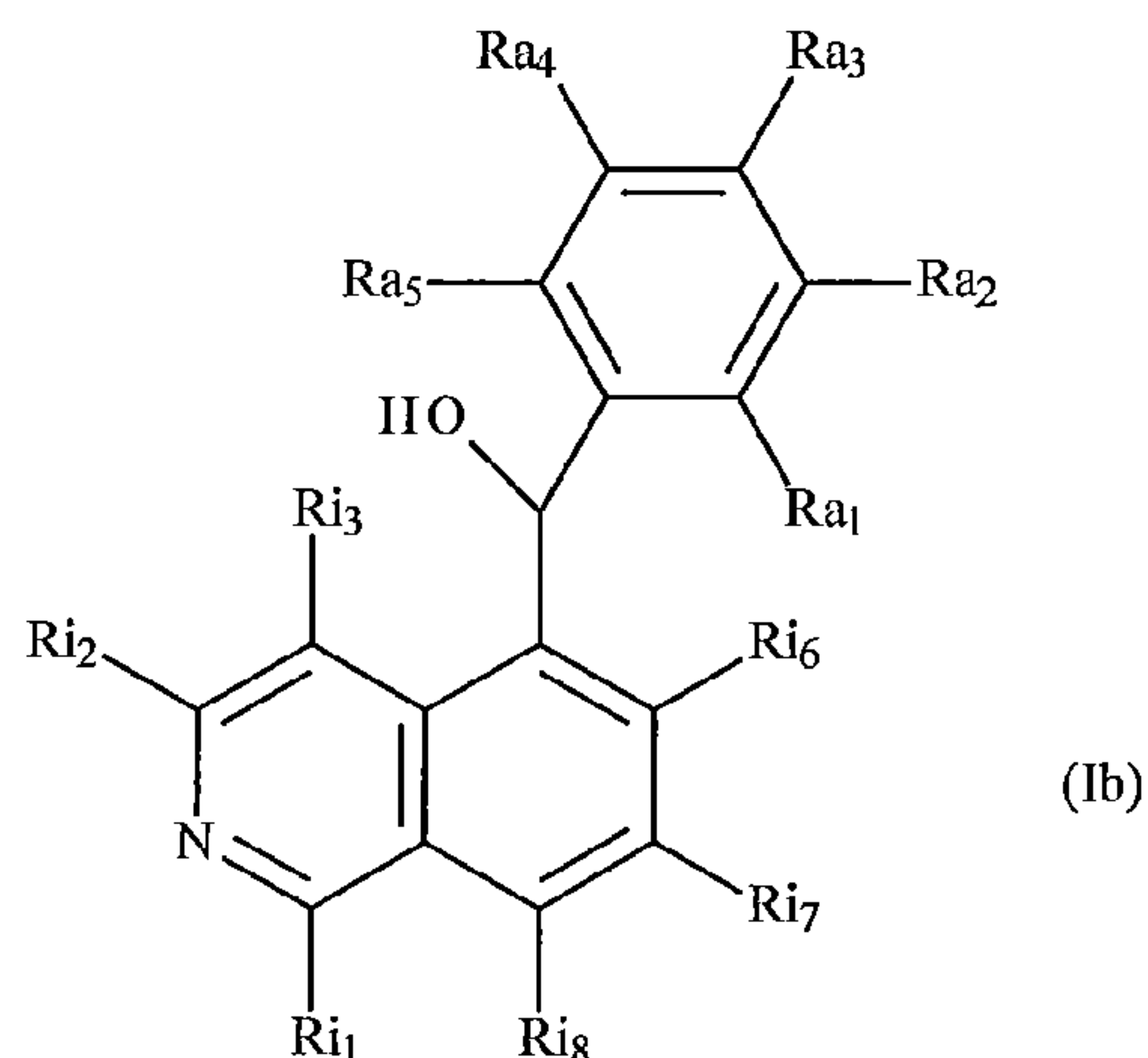
Parmi les phosphines pouvant être utilisées pour effectuer la réaction de couplage entre le composé de formule (II) et le composé de formule (III) on peut citer à titre non limitatif la tri-butylphosphine, le 1,3-bis(diphénylphosphino)propane (dppp) et 1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocene (dppf).

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

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

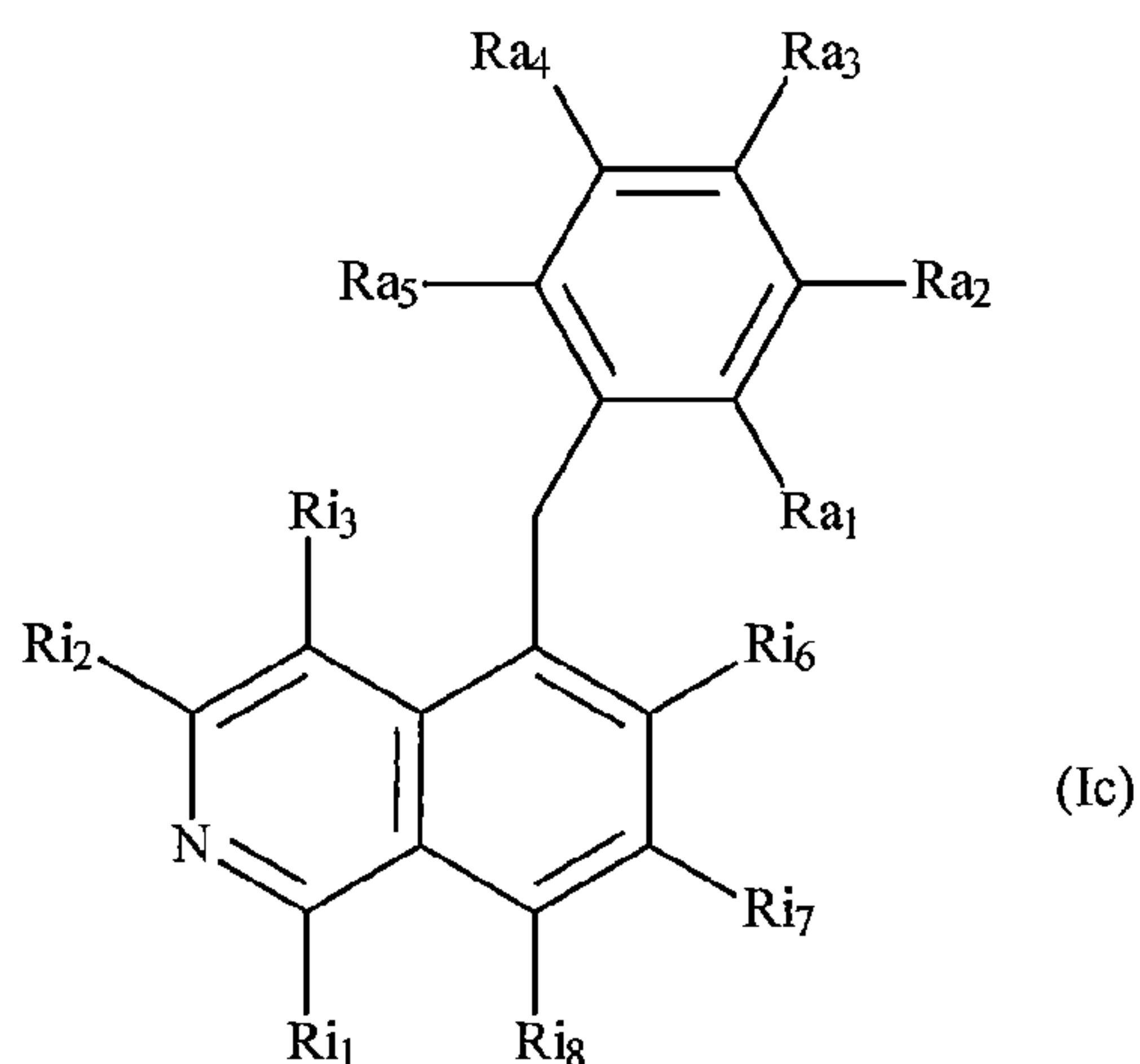
Les composés de formule (Ia) ainsi obtenus peuvent être ensuite transformés en composés de formule (Ib), cas particuliers de composés de formule (I) pour lesquels X représente -CH(OH)-, par une réaction de réduction :

-16-



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

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



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

-17-

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

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

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

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

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

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

-18-

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

Les exemples suivants illustrent l'invention.

5 Liste des abréviations utilisées

AcOEt :	acétate d'éthyle
Boc ₂ O :	dicarbonate de di tert-butyle
DMF :	diméthylformamide
DMSO :	diméthylsulfoxyde
DTT :	dithiothréitol
EDTA :	acide éthylène diamine tétraacétique
EGTA	Acide éthylènebis(oxyéthylènenitrilo)tétraacétique
ESI :	electrospray ionization (ionisation par électronébuliseur)
éq. :	équivalent(s)
GC :	gas chromatography (chromatographie en phase gazeuse)
Hepes :	acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine éthanesulfonique
HRMS :	high resolution mass spectrometry (spectrométrie de masse haute résolution)
IR :	infrarouge
i.v. :	intraveineuse
KHMDS :	hexaméthyl-disilazane de potassium
LCMS :	liquid chromatography-mass spectrometry (chromatographie en phase liquide-spectrométrie de masse)
LDA :	diisopropylamidure de lithium
<i>m</i> -CPBA :	acide méta-chloroperbenzoïque
MS:	mass spectrometry (spectrométrie de masse)
NEt ₃ :	triéthylamine
TMSCN :	cyanure de triméthylsilyle
SFC :	chromatographie en phase supercritique

RMN :	résonance magnétique nucléaire
tBuOK	<i>tert</i> -butanoate de potassium
THF :	tétrahydrofurane
TMS :	tétraméthylsilane
TMSCN	triméthylsilanecarbonitrile
Tris :	trishydroxyméthylaminométhane ou 2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 10 Les séparations en phase inverse ont été réalisées sur des colonnes Interchim FHP RP C18 15 μ m 275 x 60 mm avec détection UV.

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

15 **Préparation des composés de l'invention**

Préparation des précurseurs isoquinoléines

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

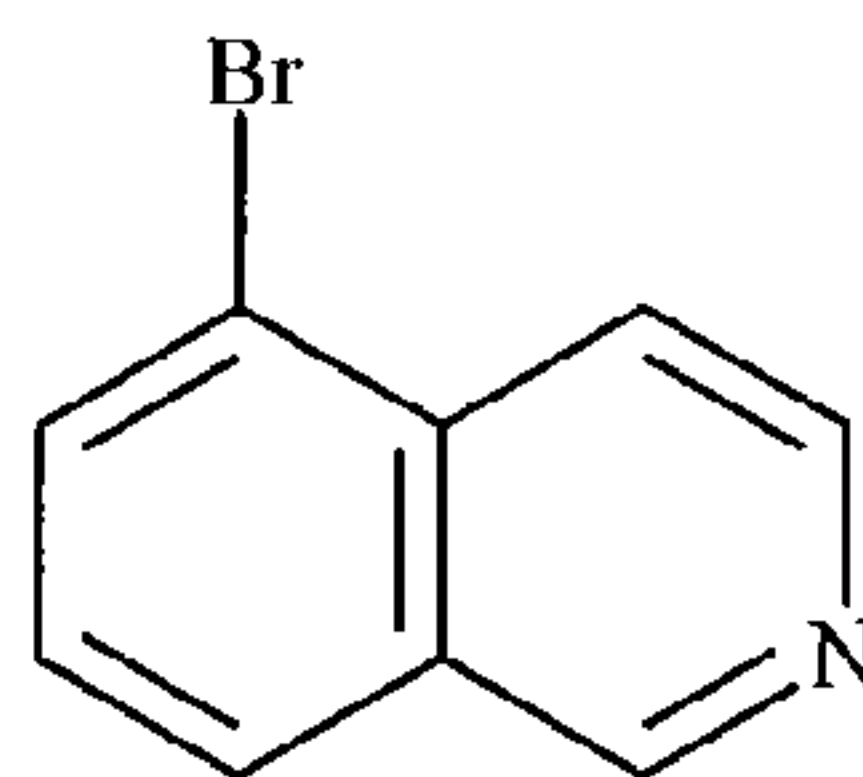
- Les intermédiaires suivants ont été préparés par bromation des isoquinoléines commerciales selon le protocole décrit par Brown, W. D. ; Gouliaev, A. H., *Synthesis*, 2002, 1, 83-86 et *Organic Syntheses*, 2004, 81, 98-104.
- 20

Intermédiaire 2 :

RMN ¹H (300MHz-DMSO-d₆): 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;

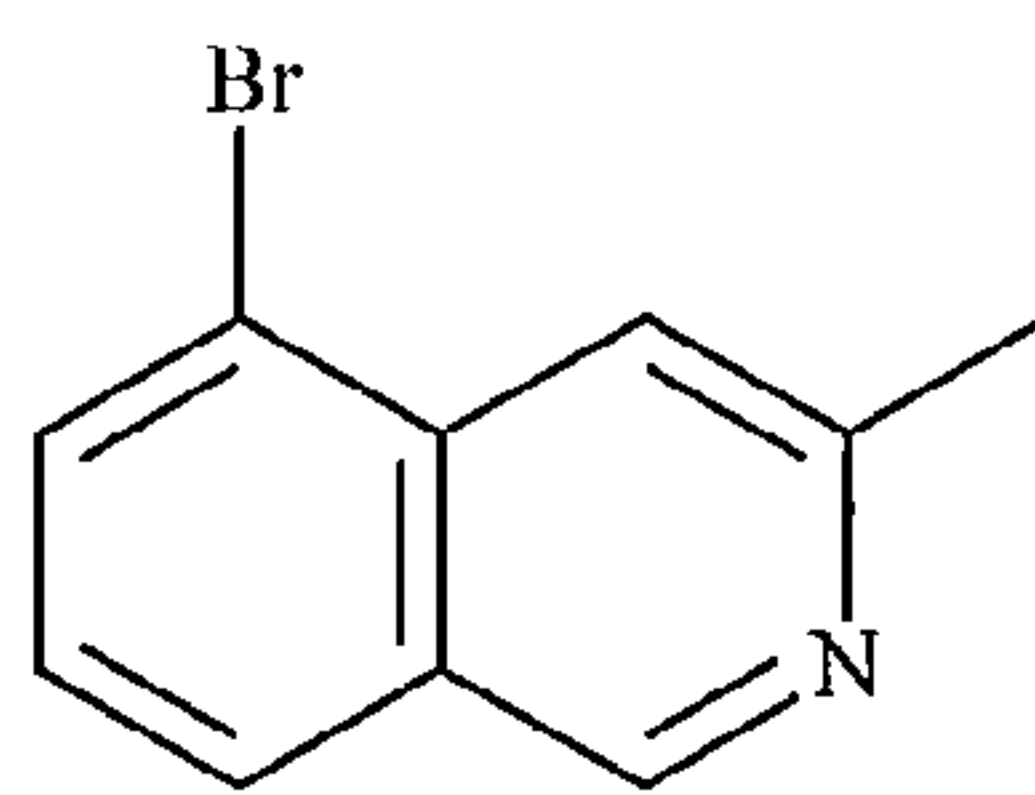
-21-

**2****Intermédiaire 290 :**

5 **RMN ¹H** (400MHz-CDCl₃): δ 9,15 (s, 1H), 7,90 (2d, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 2,75 (s, 3H)

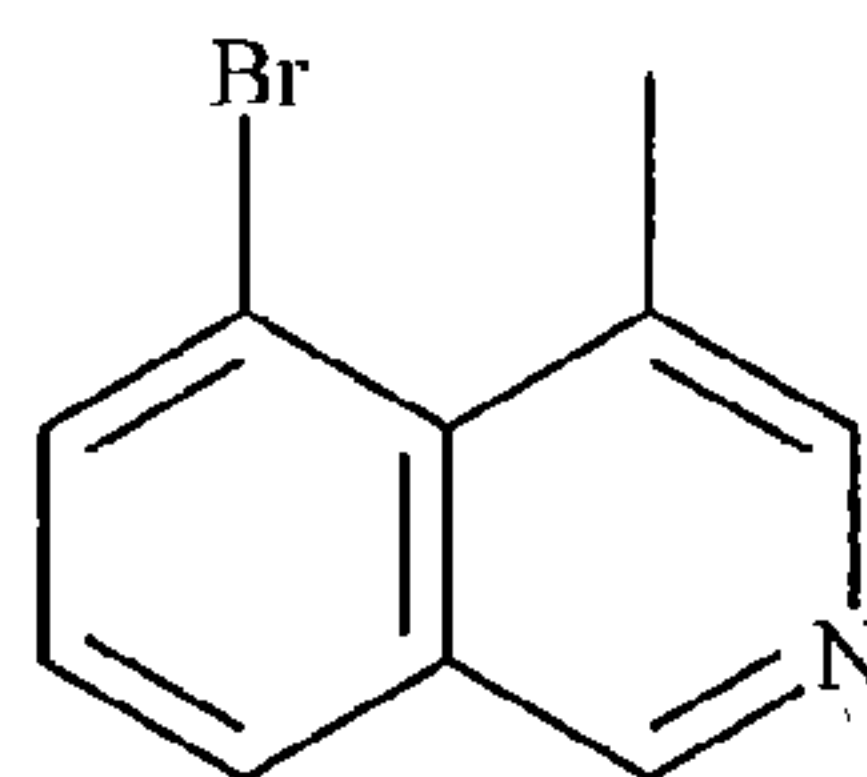
IR (cm⁻¹): 1621-1584, 666

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

**290**10 **Intermédiaire 299 :**

RMN ¹H (400MHz-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**

15

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

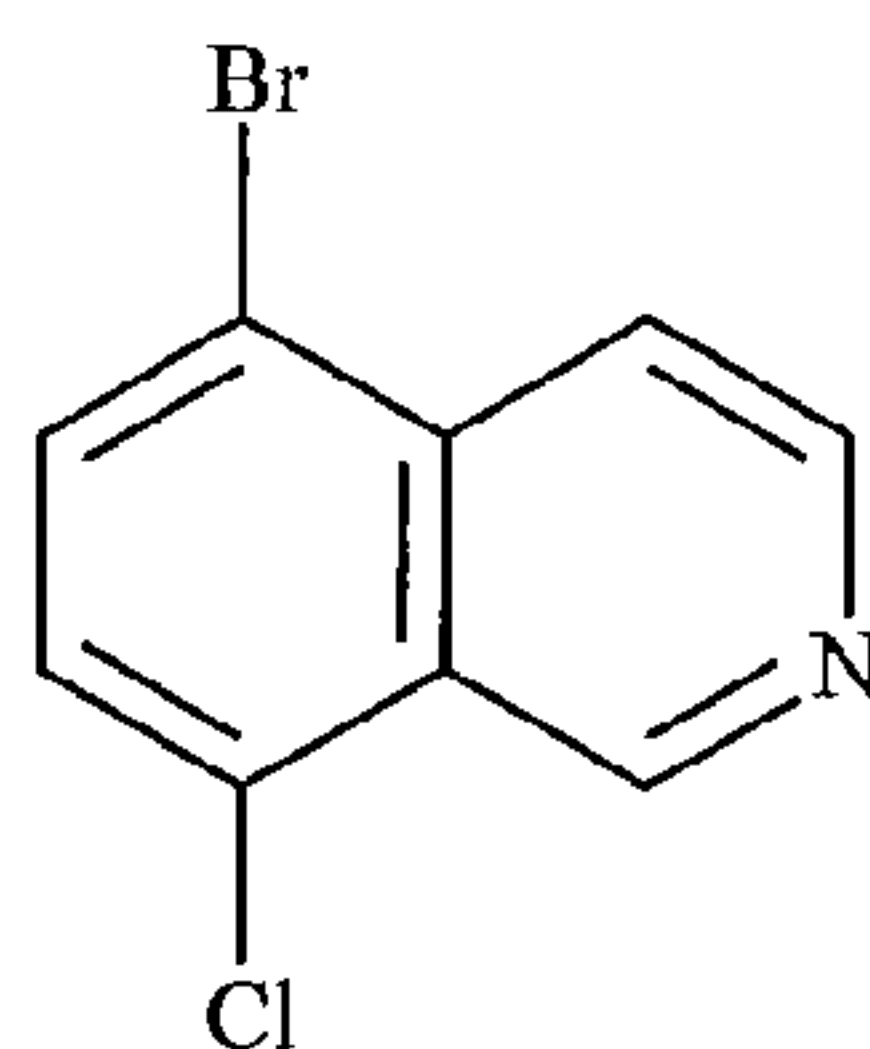
A une solution d'H₂SO₄ concentré (48 mL) à température ambiante est ajouté l'intermédiaire **2** (10 g, 48 mmoles), puis du *N*-chlorosuccinimide (25 g, 187 mmoles). Le

-22-

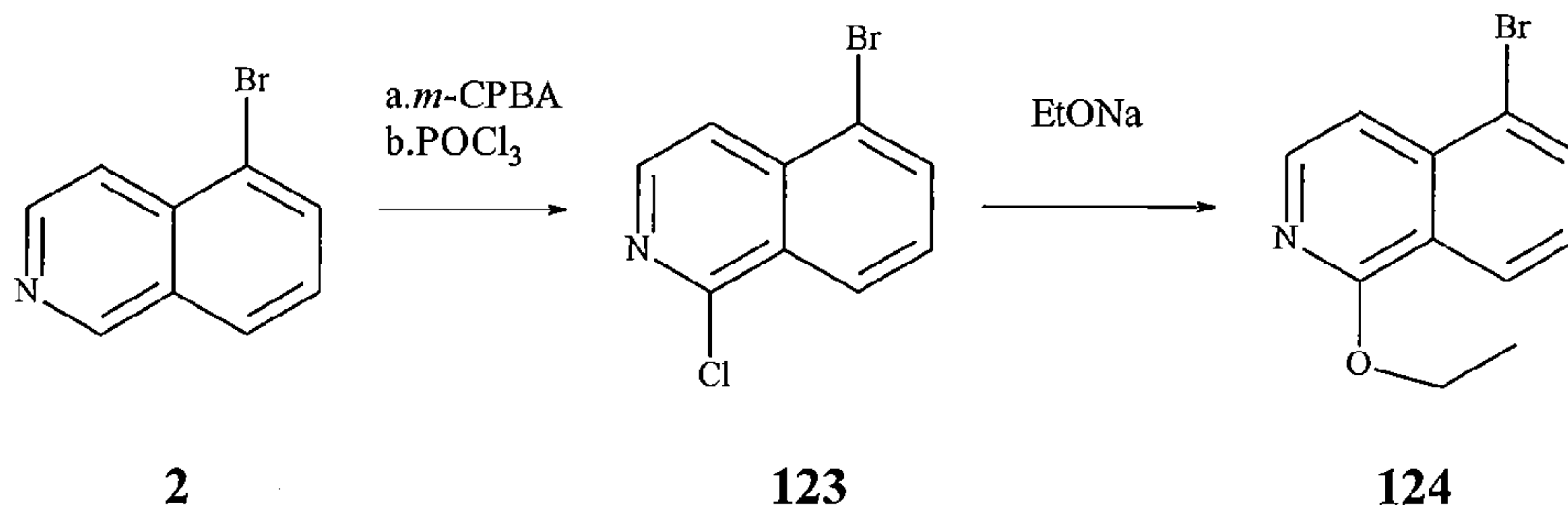
mélange est chauffé à 80°C pendant 5 jours. Le milieu réactionnel est versé sur un mélange glace/eau (33 g/300 mL) puis une solution de NH₄OH 28% est ajoutée jusqu'à pH 8. Le précipité formé est filtré, puis dissous dans de l'AcOEt, la phase organique est séchée sur MgSO₄, la concentration sous vide conduit à l'obtention de l'intermédiaire **754** sous forme d'un solide beige (11 g) qui peut être utilisé sans traitement supplémentaire dans l'étape suivante.

RMN ¹H (300MHz-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**

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



Intermédiaire 123 :

A une solution de **2** (60 g, 288 mmoles) dans du chlorure de méthylène (1,5 L) sont ajoutés (75 g, 436 mmoles) de *m*-CPBA à 75 %. Le mélange est chauffé à 40°C pendant 20 heures. Après contrôle HPLC et retour à température ambiante, 75 g de sodium thiosulfate sont ajoutés en 10 minutes, puis 300 mL d'eau. L'ensemble est décanté, la phase organique est lavée par une solution de soude 1N, la phase organique est séchée par passage sur MgSO₄. L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention d'un solide blanc (42 g) qui est

-23-

utilisé sans traitement supplémentaire dans l'étape suivante. Une solution de l'intermédiaire formé (37 g, 165 mmoles) dans du chlorure de méthylène (900 mL) et du POCl₃ (37 mL) est agité 18 heures à 45°C. Après contrôle HPLC et/ou GC le mélange réactionnel est concentré sous vide. Le résidu est traité avec précaution par de l'eau, la phase aqueuse est extraite par du chlorure de méthylène. La phase organique est lavée avec précaution par une solution de NaHCO₃ saturée, puis par une solution aqueuse saturée en NaCl. L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention de l'intermédiaire **123** (33 g) sous la forme d'un solide beige qui peut être utilisé sans traitement supplémentaire dans l'étape suivante.

RMN ¹H (400MHz-CDCl₃): δ 8,35 (2d, 2H), 8,00 (2d, 2H), 7,55 (t, 1H)
GC-EI (70 eV): M⁺. = 241

Intermédiaire 124 :

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

RMN ¹H (400MHz-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

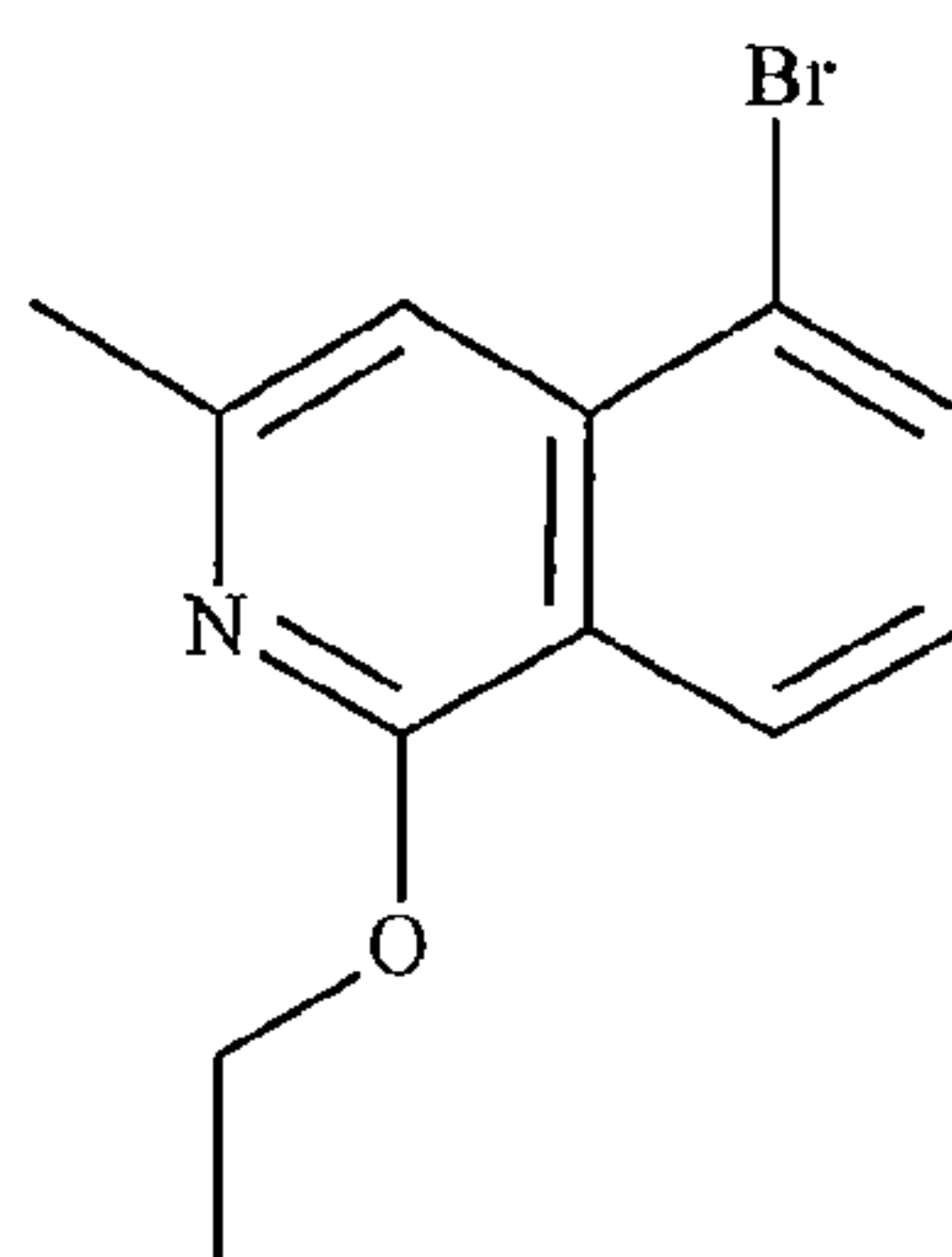
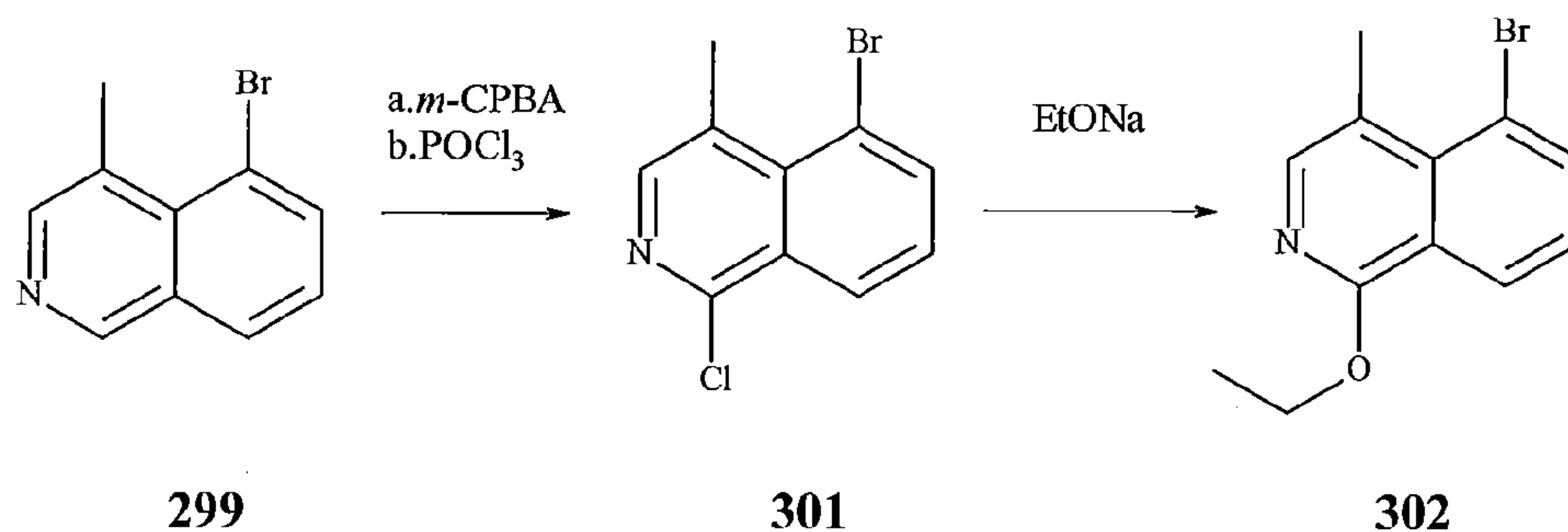
Cette procédure a été utilisée pour préparer les intermédiaires **293** et **302**.

Intermédiaire 293 :

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

RMN ¹H (400MHz-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)

-24-

**293****Intermédiaire 302 :**Obtenu à partir de **299** selon le **protocole II**

5

Intermédiaire 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).

10

IR (cm⁻¹): 1603.

GC-EI (70 eV): M⁺. = 254.9

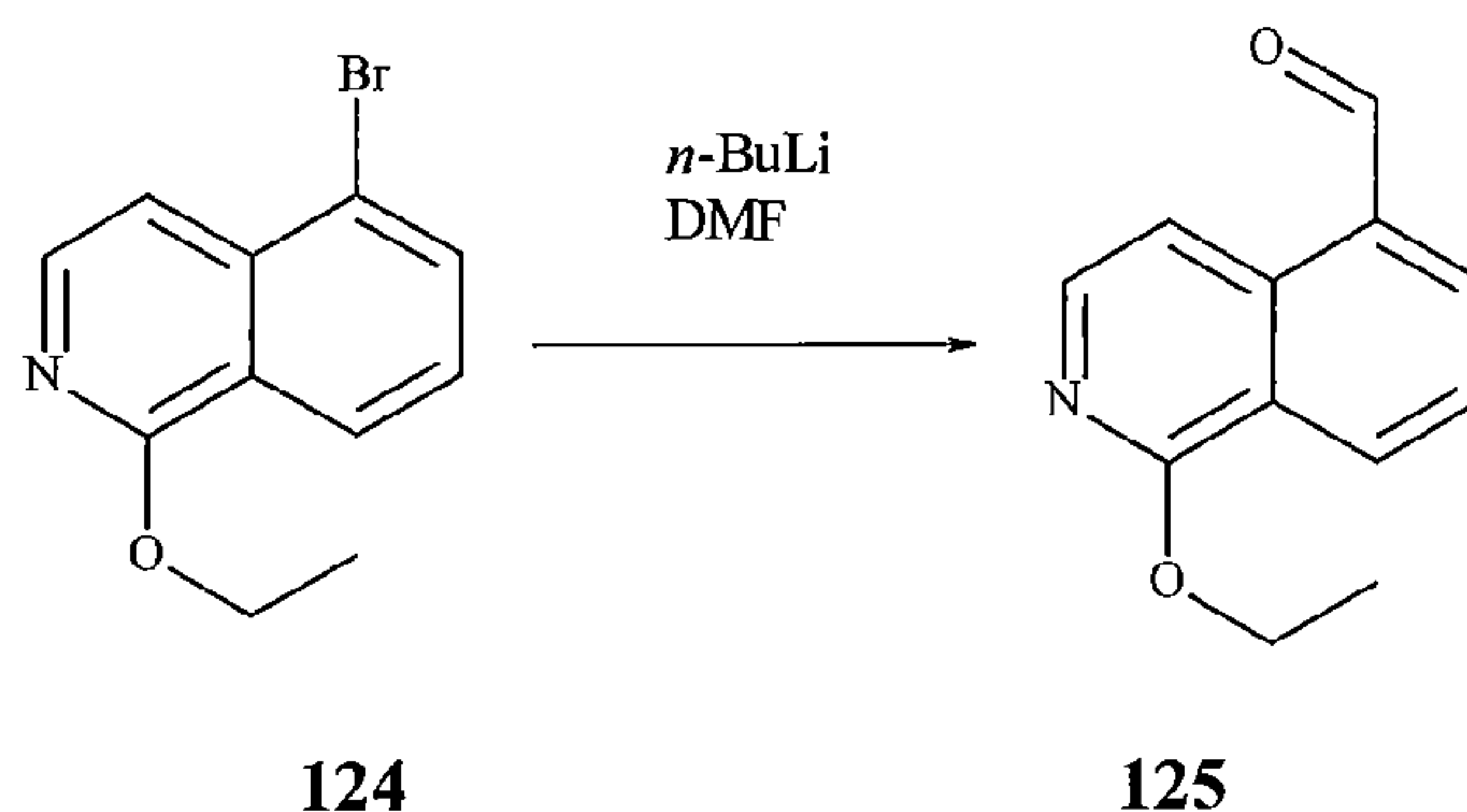
Intermédiaire 302 :

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

-25-

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

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



Intermédiaire 125 :

Une solution de l'intermédiaire **124** (21 g, 84 mmoles) dans du THF (106 mL) est ajoutée en 35 minutes sur une solution de *n*-BuLi 2,5N dans l'hexane (67 mL, 168mmoles) préalablement introduite dans un mélange THF/éther éthylique (270 mL/270 mL) à -78°C.

Le mélange réactionnel est agité 1 heure à -78 C, puis une solution de DMF (10mL) dans du THF (30mL) préalablement refroidie à -70 C est alors cannulée sur le milieu en 5min. Le mélange réactionnel est agité pendant 35 minutes. Addition de 73 mL d'éthanol, puis 73 mL d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl. Retour à température ambiante. La phase aqueuse est extraite par de l'éther éthylique, séchée sur MgSO₄ et l'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention d'un solide jaune qui purifié sur gel de silice (éluant AcOEt/chlorure de méthylène 10/90). L'intermédiaire **125** (9 g) est obtenu sous forme d'un solide jaune.

RMN ¹H (400MHz ; DMSO-d₆): δ 10,41 (s, 1H), 8,53 (ddd, 1H), 8,44 (dd,1H), 8,41 (dd,1H), 8,19 (d,1H), 7,85 (dd,1H), 4,55 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H).

IR (cm⁻¹): 1691.

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

-26-

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

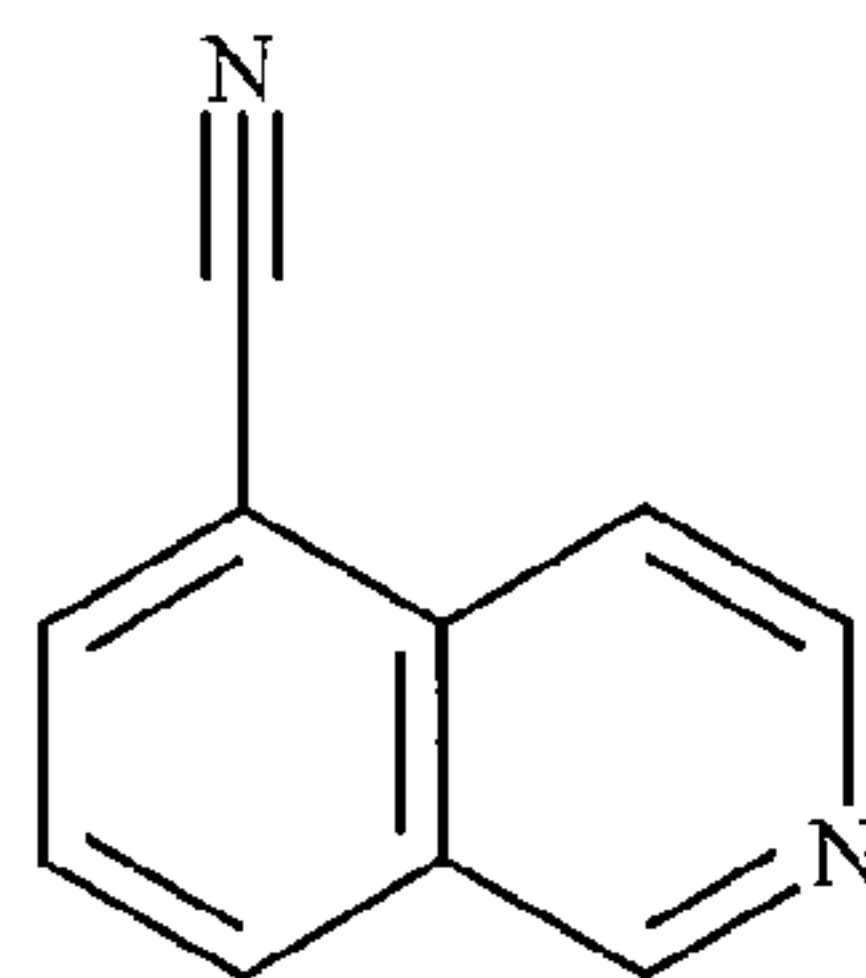
-27-

Protocole IV: Préparation de l'intermédiaire 655**Intermédiaire 653 :**

A une solution (dégazée à l'azote) de l'intermédiaire **2** (45 g, 216 mmoles) dans le DMF (450 mL) sont ajoutés du $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (30 g) et du $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9,8 g), le mélange est chauffé à 100°C pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est repris par de l'AcOEt (200 mL) et de l'eau (2 L), le mélange est amené à pH>8 par ajout d'une solution aqueuse de NaOH 20%. Après ajout d'AcOEt (200 mL) la phase organique est récupérée par décantation, filtrée sur Celite®, lavée par une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchée sur MgSO_4 avant d'être concentrée sous vide. Le solide est broyé et séché sous vide, repris par une solution aqueuse d'HCl 1N (1 L) et la phase aqueuse acide est lavée par de l'AcOEt, puis traitée par une solution aqueuse de NaOH 20%, le précipité formé est collecté et dissous dans du chlorure de méthylène. La solution est séchée sur MgSO_4 , et l'évaporation sous vide conduit à l'intermédiaire **653** sous forme d'un solide beige (24 g).

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

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

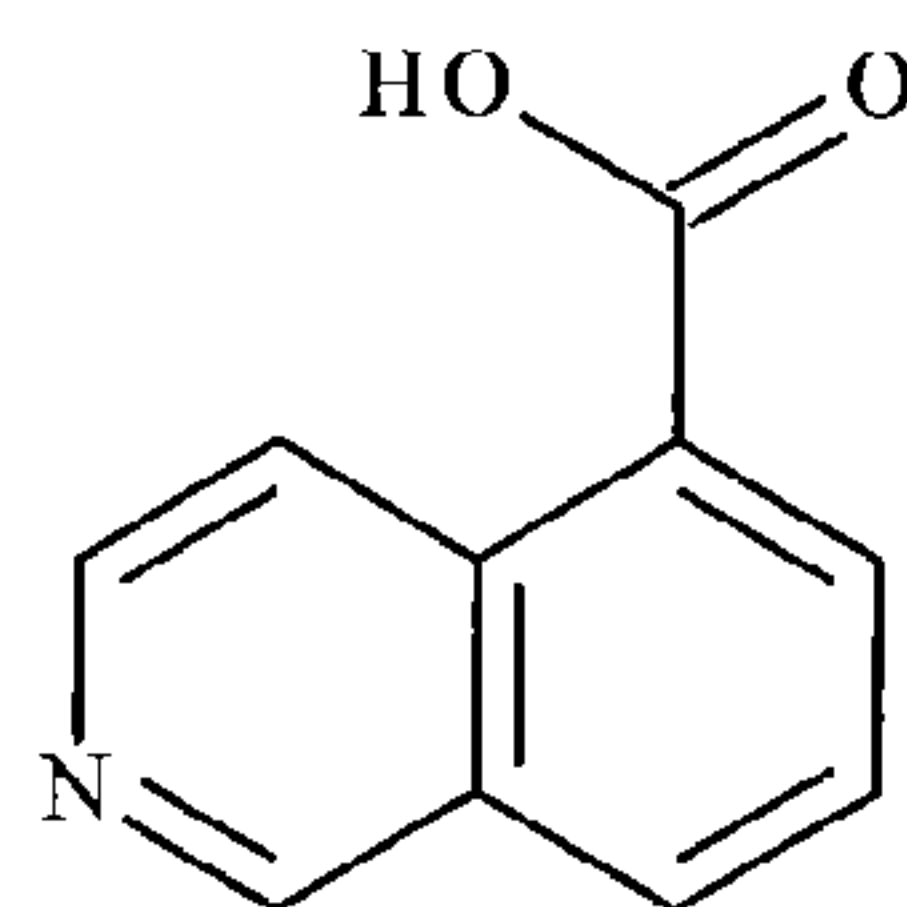
**653****Intermédiaire 654 :**

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

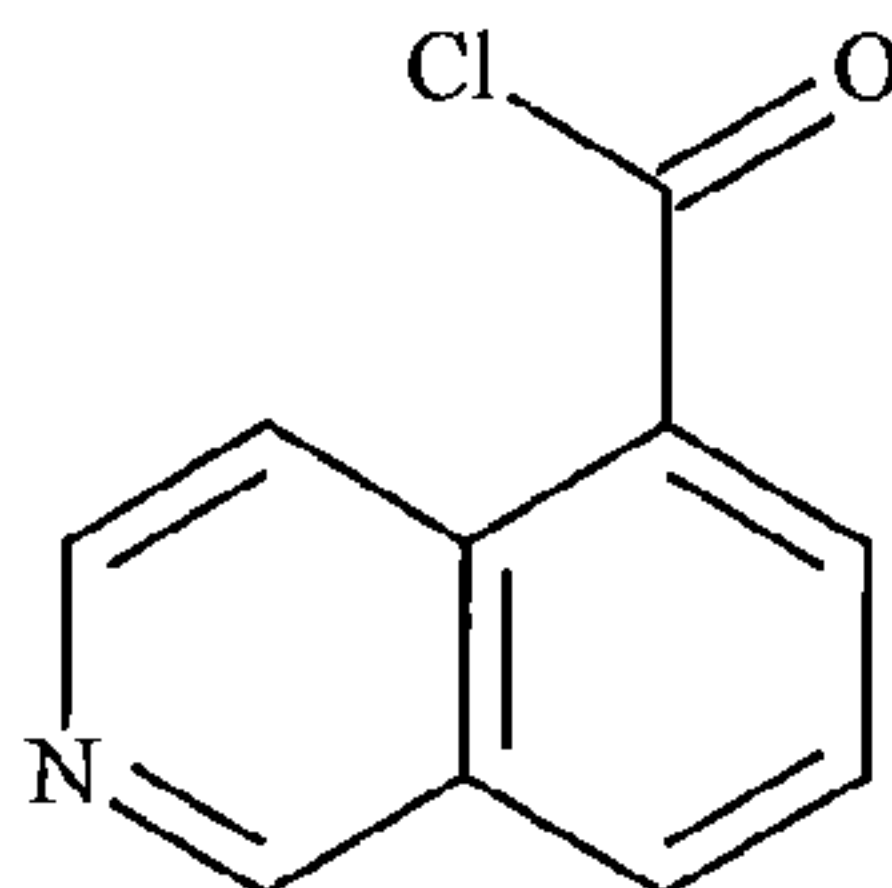
RMN ^1H (300MHz; DMSO- d_6): δ 10,00 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,00 (m, 3H), 8,10 (t, 1H)

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

-28-

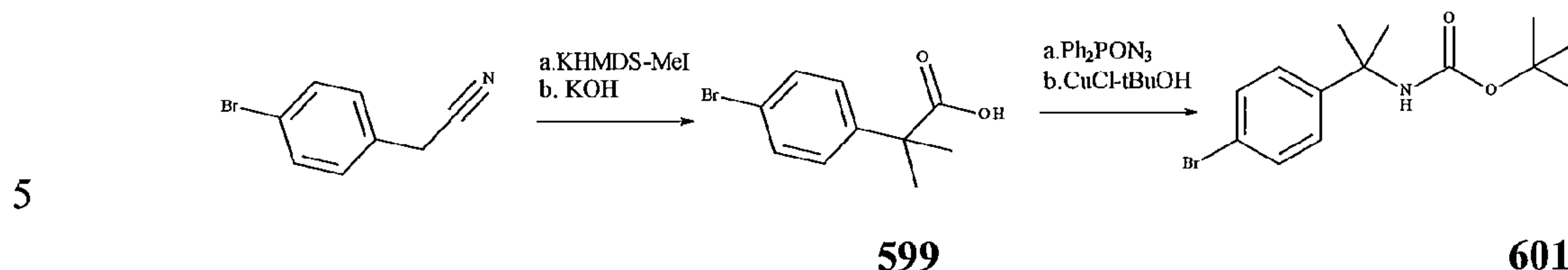
**654****Intermédiaire 655 :**

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

**655**

Préparation des précurseurs phényles – protocoles généraux**Protocole V : Préparation d'intermédiaires aminés à partir d'intermédiaires phénylacétonitriles**

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

**Intermédiaire 599 :**Etape 1

A une solution de KHMDS (50 g) dans le THF (300 mL) refroidie à 0°C est ajouté
 10 lentement une solution de (4-bromophényl)acétonitrile commercial (16 g, 81mmoles) dans
 le THF (90 mL) en maintenant une température inférieure à 3°C. Le mélange est agité 40
 minutes à 0°C puis de l'iodure de méthyle (11,7 mL) est ajouté en 50 minutes avec une
 température inférieure à 8°C. Le milieu est agité à température ambiante pendant 20
 heures, puis versé avec précaution sur de l'eau glacée (1,5 L). La phase aqueuse est extraite
 15 à l'Et₂O, la phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée et
 concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant
 CH₂Cl₂/Cyclohexane (60/40)). L'intermédiaire attendu (13 g) est obtenu sous forme d'un
 solide blanc.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃): δ 7,52 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 1,75 (s, 6H)

20 IR (cm⁻¹): 2237

Etape 2

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

-30-

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

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

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

5 **Intermédiaire 601 :**

Etape 1

A une solution de l'intermédiaire **599** (2,6 g, 10,7mmoles) dans du toluène (60 mL) sont ajoutés de la NEt_3 (1,6 mL) et du PhO_2PON_3 (2,3 mL). Le milieu résultant est chauffé au reflux 20 heures. Après retour à température ambiante, une solution aqueuse de NaHCO_3 saturée est ajoutée. La phase organique est extraite à l' Et_2O , lavée par une solution aqueuse de NaCl saturée, séchée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Cyclohexane}$ (50/50)). L'intermédiaire attendu (1,8 g) est obtenu sous forme d'une huile incolore.

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

15 **IR (cm^{-1})**: 2248

Etape 2

A un mélange de *tert*-butanol (3,5 mL) et de CuCl (0,74 g) dans le DMF (30 mL) est ajoutée une solution de l'intermédiaire obtenu ci-dessus (1,8 g, 7,5mmoles) dans DMF (10 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est extrait à l' Et_2O . La phase organique est lavée par une solution saturée en NaCl , séchée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (100/0 à 95/5)). L'intermédiaire **601** (1,2 g) est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

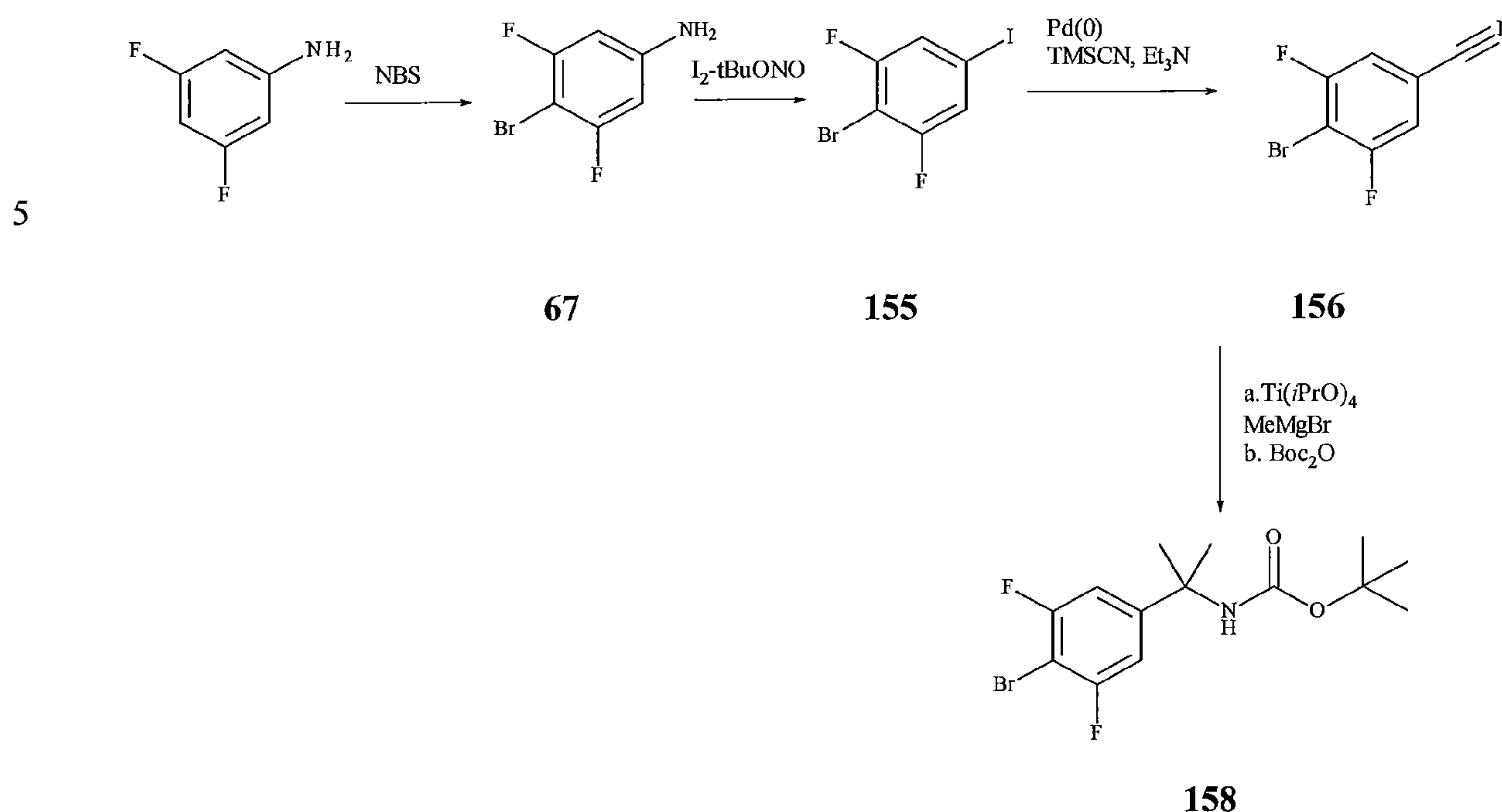
RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,45 (d, 2H); 7,30 (d, 2H) ; 4,90 (m, 1H) ; 1,60 (s, 6H) ; 1,35 (s large, 9H)

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

-31-

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

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



Intermédiaire 67 :

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

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

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 6,3 (2d, 2H), 3,90 (m, 2H)

IR (cm⁻¹): 3479-3392;

-32-

Intermédiaire 155 :**2-bromo-1,3-difluoro-5-iodobenzène**

Le diiode (365,48 g ; 1.44 moles) ainsi que le *tert*-butyl nitrite (85 mL) sont mis en solution dans de l'acétonitrile (320 mL). Une solution de l'intermédiaire obtenu ci-dessus
5 (100 g ; 0,48 mole) dans l'acétonitrile (210 mL) est additionnée lentement au milieu réactionnel (Tmax : 35°C). Le mélange est agité à température ambiante pendant 50 minutes. Une solution aqueuse de Na₂S₂O₃ est ensuite additionnée jusqu'à décoloration du milieu réactionnel. La phase aqueuse est ensuite extraite par Et₂O, puis séchée sur MgSO₄ et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice
10 (dépôt solide (100 % cyclohexane)). L'intermédiaire **155** (143 g) est obtenu sous forme d'un solide jaune.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 7,72 (d, 2H)

IR (cm⁻¹): 3080

Intermédiaire 156 :**4-bromo-3,5-difluorobenzonitrile**

A une solution de l'intermédiaire **155** (10 g, 31 mmol) dans de la triéthylamine (63 mL), sont ajoutés du TMSCN (6,2 mL), puis du Pd(PPh₃)₄ (1,8 g). Le mélange réactionnel est porté à 80°C, 1,8 g de Pd(PPh₃)₄ sont ajoutés à nouveau. La solution se colore et un précipité se forme. Après contrôle GC, le milieu réactionnel est ramené à température
20 ambiante puis 50 mL de toluène sont ajoutés. Le mélange est filtré, le filtre est rincé 2 fois par 50 mL de toluène. Le filtrat est traité par 300 mL d'HCl 1N, puis une solution aqueuse saturée en NaCl. L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention de 19 g d'un solide. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (dépôt solide (100 % cyclohexane)). L'intermédiaire **156** (5,6 g) est obtenu sous forme d'un solide jaune.

25 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆): δ 7,98 (m, 2H)

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

-33-

Intermédiaire 158 :Etape 1

A une solution de l'intermédiaire **156** (13,6 g, 62 mmol) dans l'éther éthylique (330 mL) est ajouté du CH_3MgBr (3M dans l' Et_2O) (65 mL, 195 mmol). Le mélange est agité 35 minutes à température ambiante puis du $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (19 mL, 64 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité la nuit à température ambiante, puis traité avec précaution par une solution aqueuse de NaOH 20% (50 mL). Le mélange a été décanté en présence d'AcOEt et d'une solution aqueuse saturée en NaCl, la phase organique est séchée sur MgSO_4 , puis concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur silice (éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (100/0 à 95/05)). L'intermédiaire **157** attendu (6,2 g) est obtenu sous forme d'une huile

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

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

Etape 2

A une solution de l'intermédiaire obtenu ci-dessus (4,2 g, 16,8 mmol) dans le chlorure de méthylène (80 mL) est ajouté avec précaution du di-*tert*-butyl-dicarbonate (3,56 g, 16,3 mmol). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 jours avant d'être traité par une solution d'HCl 1N. La phase organique est séchée, puis concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice en utilisant un mélange éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Cyclohexane}$ (50/50 à 100/0). L'intermédiaire **158** (4,3 g) est obtenu sous forme d'un solide amorphe.

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

25 Protocole VII : Préparation des cétones par réaction de Sandmeyer

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

Intermédiaire 681 :

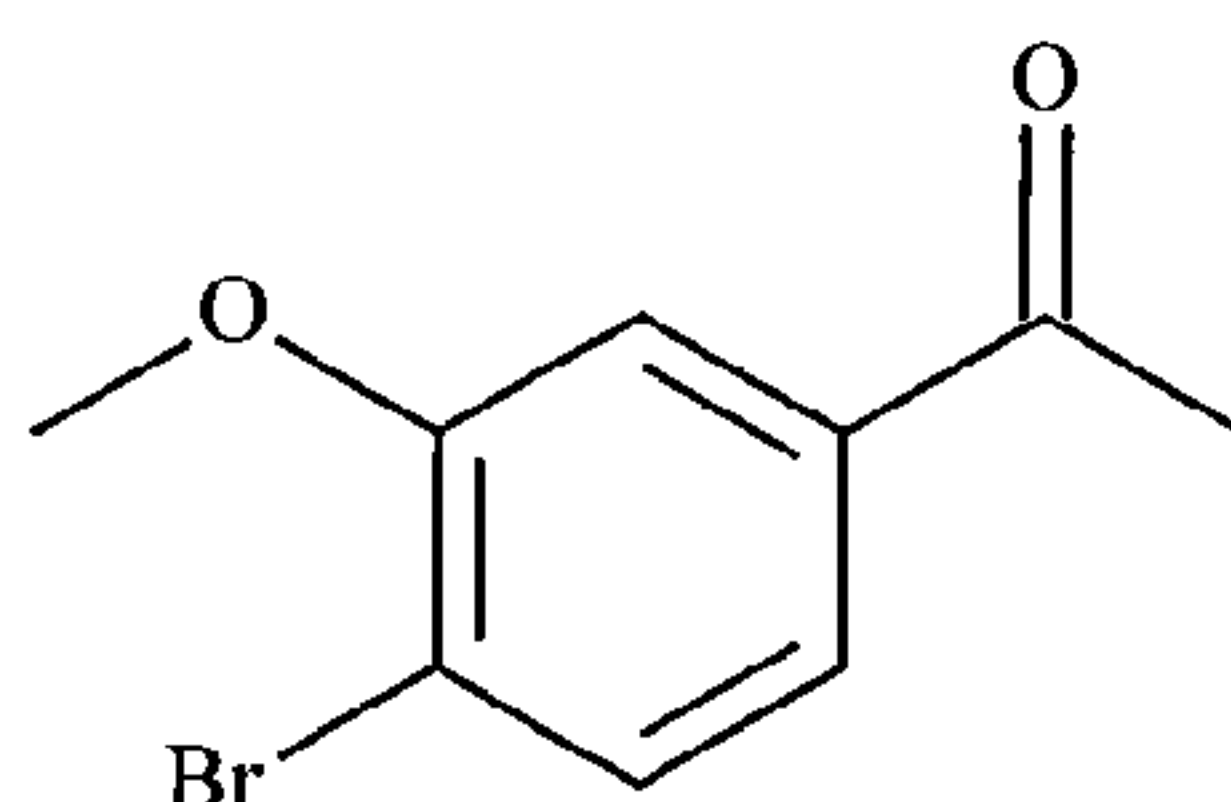
A un mélange de 4-bromo-3-méthoxyaniline commerciale (10,2 g, 50,6 mmol) dans $\text{HCl}_{\text{cc}}/\text{H}_2\text{O}$ (11/25 mL) préalablement refroidi à -5°C est ajouté par portions du NaNO_2

-34-

(3,48 g). Le milieu réactionnel est agité 1h à 0°C, avant d'être transféré sur un mélange d'acetaldoxime (6,02 g), de CuSO₄ (2,52 g), d'AcONa.3H₂O (36,64 g) dans de l'eau (20,5 mL) à 0°C. Le mélange résultant est agité entre 0°C et 10°C pendant 2h puis de l'HCl à 37% (23 mL) est ajouté et le milieu porté au reflux 2 heures. Après retour à température ambiante, le mélange est extrait à l'heptane, la phase organique est séchée sur MgSO₄. L'évaporation de la phase organique sous vide conduit à l'obtention d'un résidu qui est chromatographié sur gel de silice (éluant CH₂Cl₂/Cyclohexane (50/50 à 90/10)). L'intermédiaire **681** (5,9 g) est obtenu sous forme d'un solide amorphe.

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃) : δ 7,55 (d, 1H) ; 7,50 (d, 1H) ; 7,40 (dd, 1H) ; 3,95 (s, 3H) ; 2,60 (s, 3H)

IR (cm⁻¹) : 1681

**681**

Protocole VIII : Obtention des cétones par réaction d'un magnésien sur des benzonitriles

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

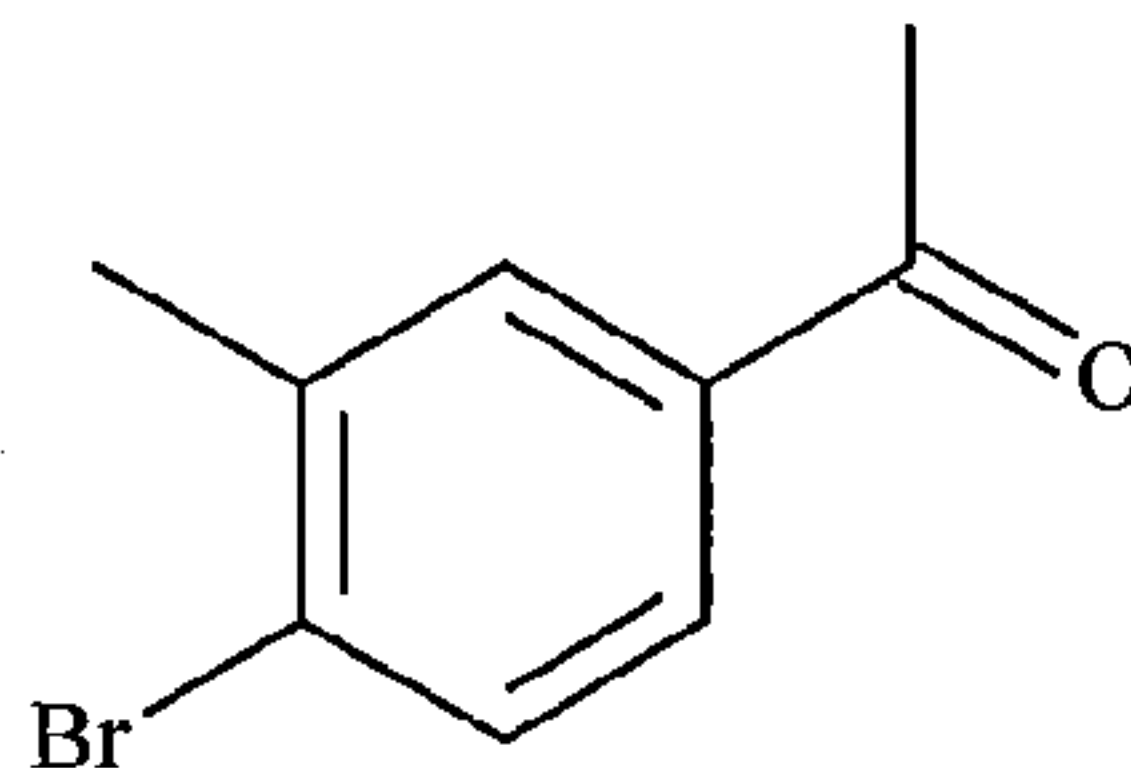
Intermédiaire 9 :

A température ambiante, de l'iodure de méthyl magnésium (3 M dans l'éther diéthylique) (17 mL, 51 mmoles) est ajouté goutte à goutte à une solution de 4-bromo-3-méthyl benzonitrile commercial (10 g, 51 mmoles) dans l'éther diéthylique (100 mL). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 16 heures. Après retour à température ambiante, 60 mL d'acide chlorhydrique 6N sont ajoutés, le milieu est ensuite chauffé au reflux pendant 6 heures. Après refroidissement, les phases aqueuse et organiques sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec 40 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (2 x 40 mL), séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous pression réduite. 4,5 g de l'intermédiaire **9** sont obtenus sous forme d'une huile marron.

-35-

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

IR (cm^{-1}) : 1681

**9**

5 **Protocole IX : Obtention des cétones par réaction de Weinreb**

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

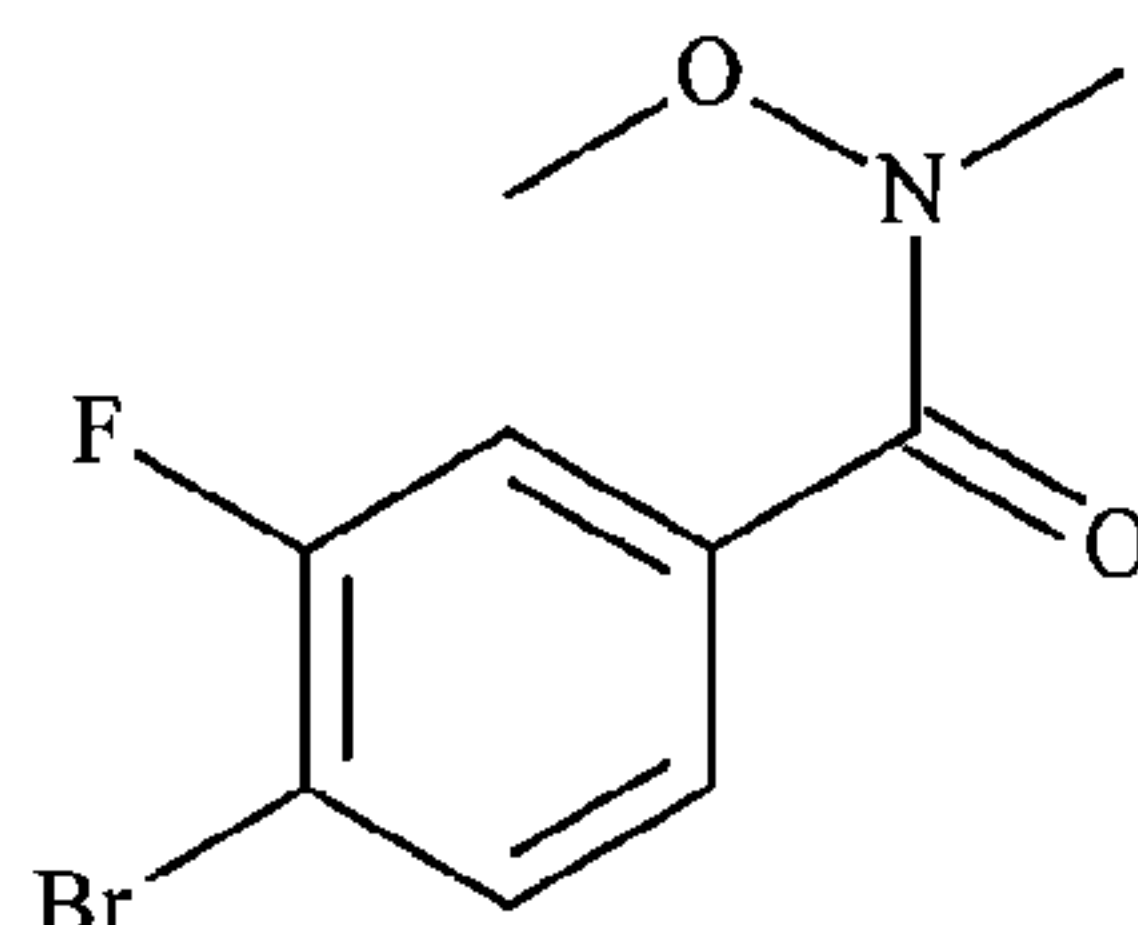
Intermédiaire 36 :

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

15 L'intermédiaire **36** est obtenu sous forme d'un solide (5,4 g).

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

IR (cm^{-1}) : 1657

**36**

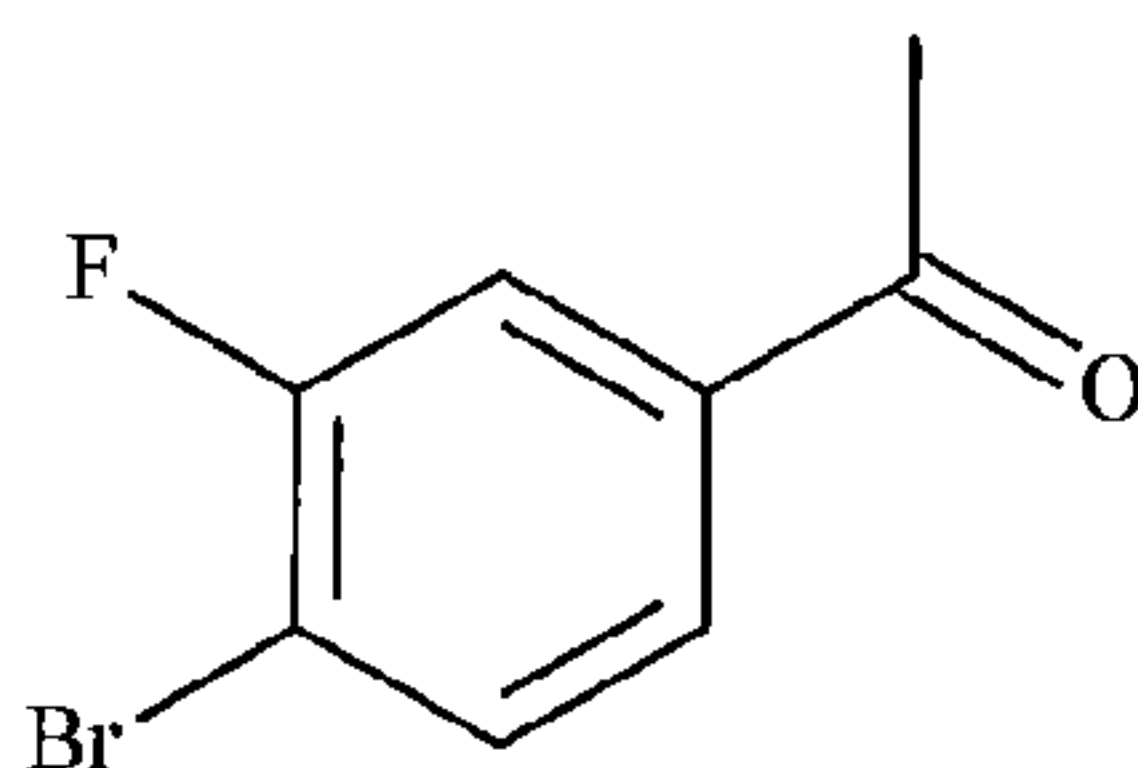
-36-

Intermédiaire 37 :

A -70°C, l'intermédiaire **36** (5,4 g, 20,6 mmoles) en solution dans du THF (75 mL) est traité par une solution de bromure de méthyl magnésium (3 M dans l'éther diéthylique) (8,1 mL, 24 mmoles). Le milieu est agité avec retour à température ambiante pendant 3 heures avant d'être versé sur une solution aqueuse d'HCl 1N à 0°C. Le produit est extrait par de l'AcOEt, la phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée sur MgSO₄ puis concentrée sous vide. L'intermédiaire **37** est obtenu sous forme d'un solide (3,6 g).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃): δ 7,7-7,6 (m, 3H), 2,58 (s, 3H)

IR (cm⁻¹) : 1679

**37****Protocole X : Obtention des cétones par réaction de Stille**

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

Intermédiaire 61 :

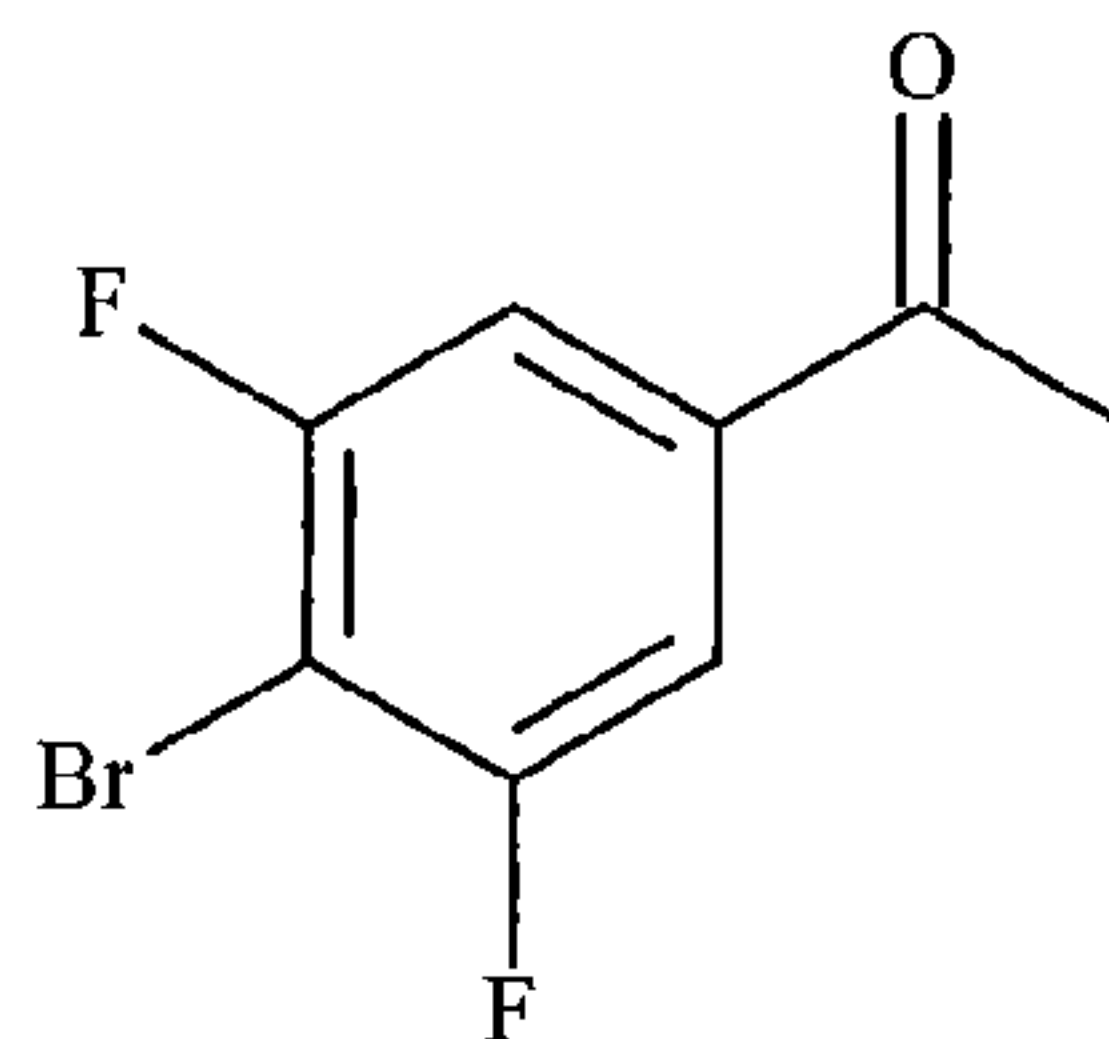
A une solution dégazée à l'azote de 44 g (137 mmoles, 1 éq.) de l'intermédiaire **155** dans 1,7 L de DMF, sont ajoutés du tri-butyl-(1-éthoxyvinyl)étain (65 mL, 179 mmoles), puis du PdCl₂(PPh₃)₂ (13 g, 0,18 mmoles). Le mélange est chauffé à 80°C jusqu'à disparition de l'intermédiaire de départ (suivi GC). Après retour à température ambiante le mélange réactionnel est décanté avec 3 L d'eau et 1 L d'Et₂O. La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis concentrée. Le résidu ainsi obtenu repris dans 300 mL de THF est agité 1 heure en présence d'une solution aqueuse d'HCl 1N (100 mL). Le milieu est alors décanté en présence de 1 L d'Et₂O, la phase organique est séchée par sur MgSO₄. L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention de 56 g d'une huile. Cette huile est chromatographiée sur gel de silice (cyclohexane/chlorure de méthylène 80/20 à 50/50).

-37-

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

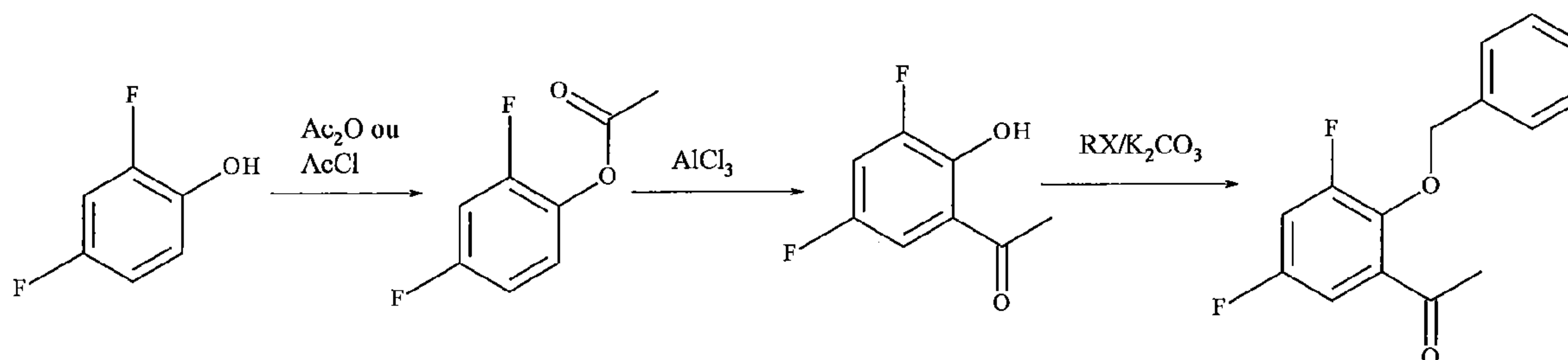
RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 7,50 (d, 2H), 2,60 (s, 3H)

IR (cm^{-1}): 1694

**61**

Protocole XI : Obtention des cétones par réarrangement de Fries

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

**362****363****547**

Intermédiaire 362 :

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

-38-

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

IR (cm^{-1}) : 1770

Intermédiaire 363 :

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

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

IR (cm^{-1}) : 1651

Intermédiaire 547 :

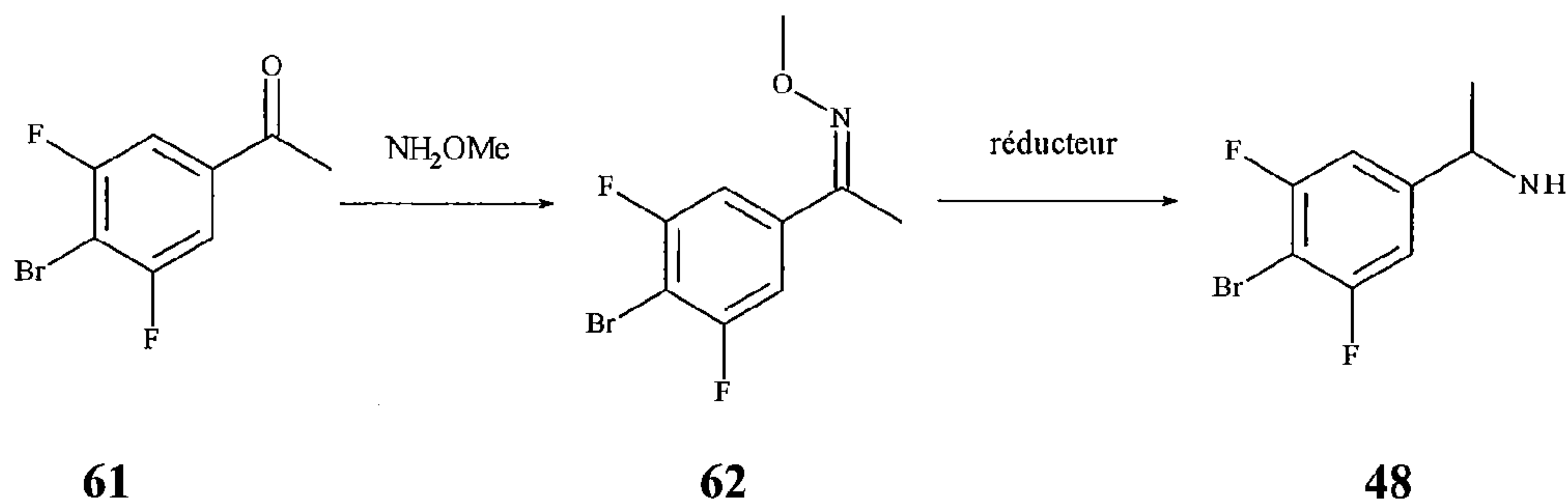
A une solution de l'intermédiaire **363** (15 g, 87 mmoles) dans l'acétone (150 mL) est ajouté du K_2CO_3 (24 g) puis du bromure de benzyle (10,8 mL, 91 mmoles). Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 heures. Les sels sont filtrés et le filtrat est évaporé. Le résidu est repris par de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

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

IR (cm^{-1}) : 1687

Protocole XII : Transformation des cétones en amines racémiques

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



-39-

Intermédiaire 62 :

A un mélange de 26 g (110 mmoles) de l'intermédiaire **61** dans 53 mL d'éthanol, sont ajoutés 107 mL d'eau, 11,8 g (141 mmoles) de chlorhydrate de méthoxylamine et 11,8 g (142 mmoles) d'acétate de sodium. Le mélange est chauffé 3 heures à 70°C. Le milieu est ramené à température ambiante, puis extrait par de l'AcOEt (0,5 L) en présence d'une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄. L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention de 27,7 g du mélange d'oximes **62** sous forme d'un solide marron clair, qui est utilisé sans traitement supplémentaire dans l'étape suivante.

IR (cm⁻¹) : 1025

Intermédiaire 48 :

A température ambiante, 210 mL (210 mmoles, 2 éq.) d'une solution de BH₃.THF 1M dans le THF sont ajoutés en 10 minutes à une solution de 27 g (105 mmoles, 1 éq.) du mélange d'oximes **62** dans 114 mL de THF. La solution obtenue est chauffée à 70°C pendant 2 h 30. Après contrôle HPLC le milieu est ramené à température ambiante. Une solution 2N d'HCl dans l'éther (2 éq.) est ajoutée au milieu avec précaution. Le mélange est chauffé 1 h à 40°C. La filtration du solide conduit à l'obtention de 11,8 g du chlorhydrate de l'intermédiaire **48**.

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

IR (cm⁻¹): 3200-2500

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

Protocole XIUb : procédé alternatif de transformation des cétones en amines racémiques

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

-40-

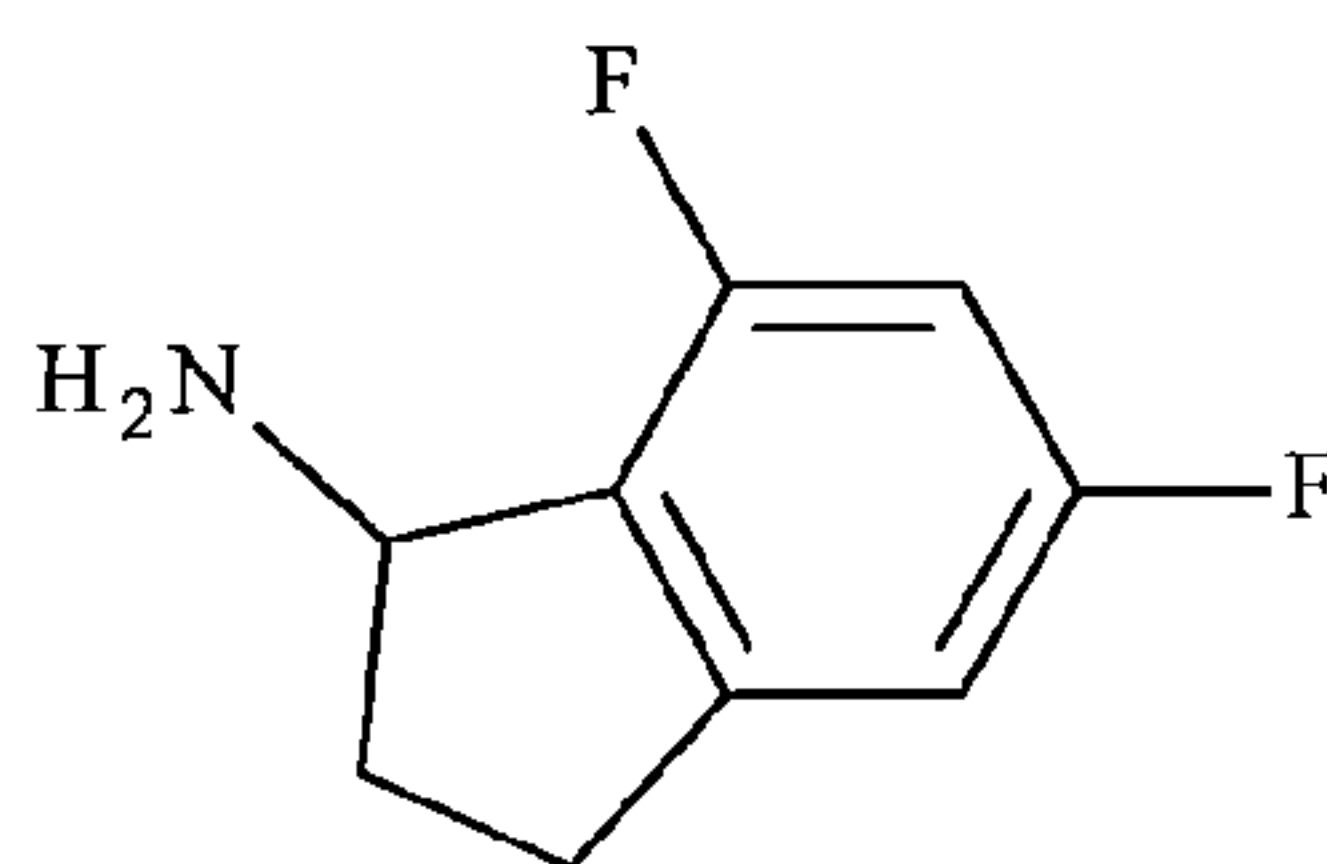
Intermédiaire 341 :

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

RMN ¹H (300MHz ; 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 et dd, 2F)

IR (cm⁻¹): 3380-2500

**341**

Protocole XIII : Transformations des cétones en intermédiaires *tert*-butanesulfinyl amines chirales

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

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

Intermédiaire 286 :

A une solution de 1-(3,5-difluorophényl)éthanone commerciale (20 g, 120 mmoles) dans du THF (332 mL) sont ajoutés successivement du Ti(OEt)₄ (34 mL, 163 mmoles) puis du (*R*)-(+)-2-méthyl-2-propanesulfinamide (14,5 g, 119 mmoles). Le milieu est chauffé 24 heures à 70°C. Le milieu refroidi à -40°C est transféré par cannulation sur une suspension

-41-

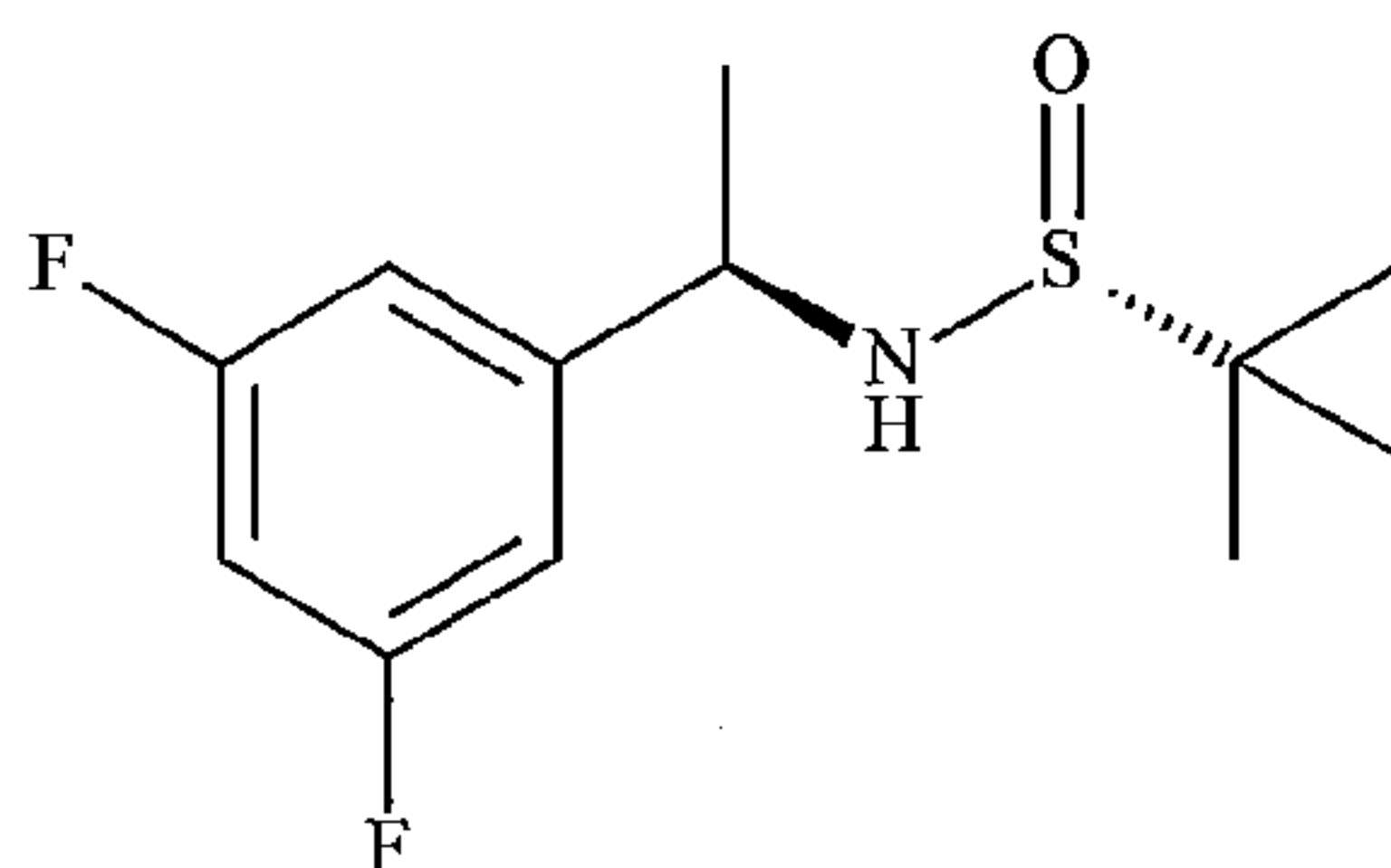
de NaBH₄ (18,1 g; 374 mmoles) dans du THF (220 mL). Le milieu réactionnel à température ambiante, est traité avec précaution par du méthanol (56 mL), puis dilué par de l'AcOEt (300 mL) et une solution aqueuse de NaCl (700 mL). Le mélange résultant est filtré sur de la Célite[®], qui est rincée par du THF et de l'AcOEt. Le filtrat est décanté, la phase organique est séchée sur MgSO₄. L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention d'un solide blanc, qui est purifié sur gel de silice en utilisant un gradient d'élution AcOEt/chlorure de méthylène 0/100 à 40/60. Le diastéréoisomère **286** (18 g) est isolé sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (400MHz; 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

Pureté diastéréoisomérique : de>99%

**286**

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

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

Intermédiaire 330 :

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

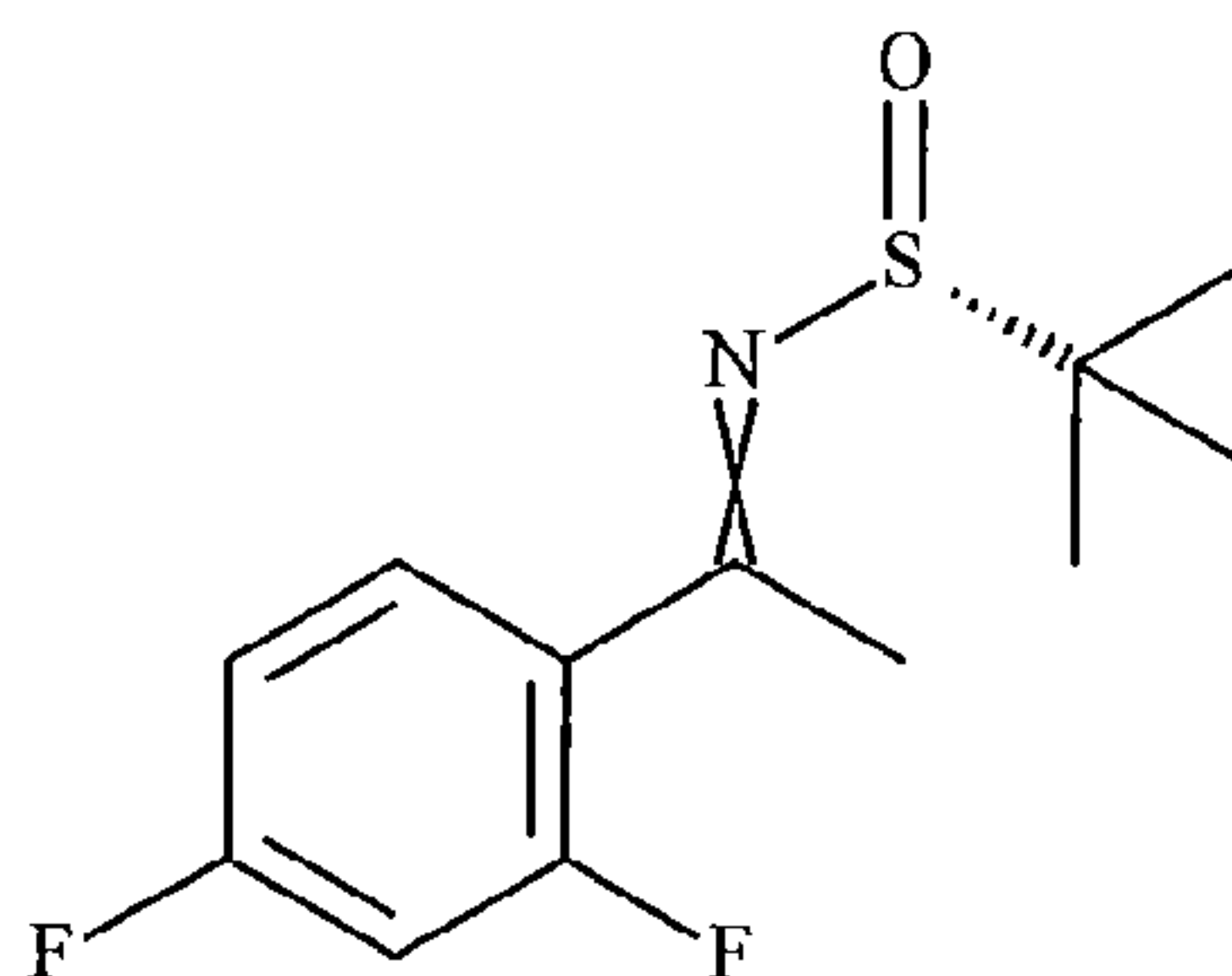
-42-

filtré sur Célite[®], lavé par 2 fois 80 mL d'acétate d'éthyle. Le filtrat est décanté, la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée à sec. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂/AcOEt : 95/5). L'intermédiaire **330** (5,2 g) est obtenu sous la forme d'un liquide jaune.

5 **RMN ¹H** (400MHz; 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

GC-EI (70 eV): M⁺= 259,1

**330**

Intermédiaire **331** :

A une solution de l'intermédiaire **330** (2,5 g, 9,64 mmoles) dans 50 mL de THF et refroidie à -60°C est ajouté du NaBH₄ (366 mg, 9,64 mmoles). Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est traité avec précaution par du méthanol puis concentré sous vide.

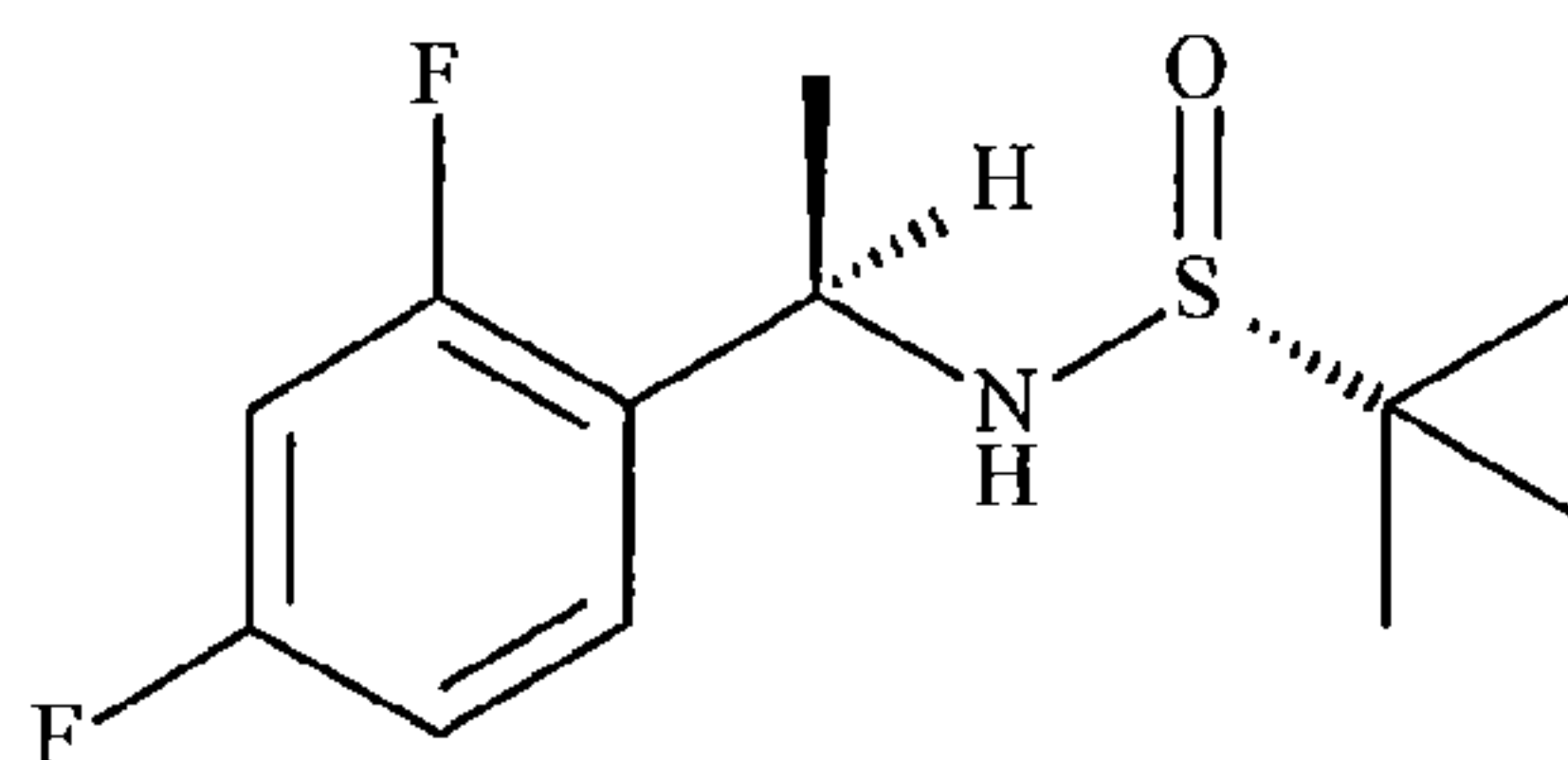
15 Le résidu est repris à l'eau et extrait à l'éther. La phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée de NaCl, puis séchée sur MgSO₄. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂/AcOEt : 80/20). L'intermédiaire **331** est obtenu (1,85 g) sous la forme d'un solide blanc cristallin.

20 **RMN ¹H** (300MHz; DMSO-d₆): δ 7,60 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,60 (quint, 1H), 1,4 (d, 3H), 1,1 (s, 9H)

IR (cm⁻¹): 3243, 1603, 853, 814

Pureté diastéréoisomérique : de>99%

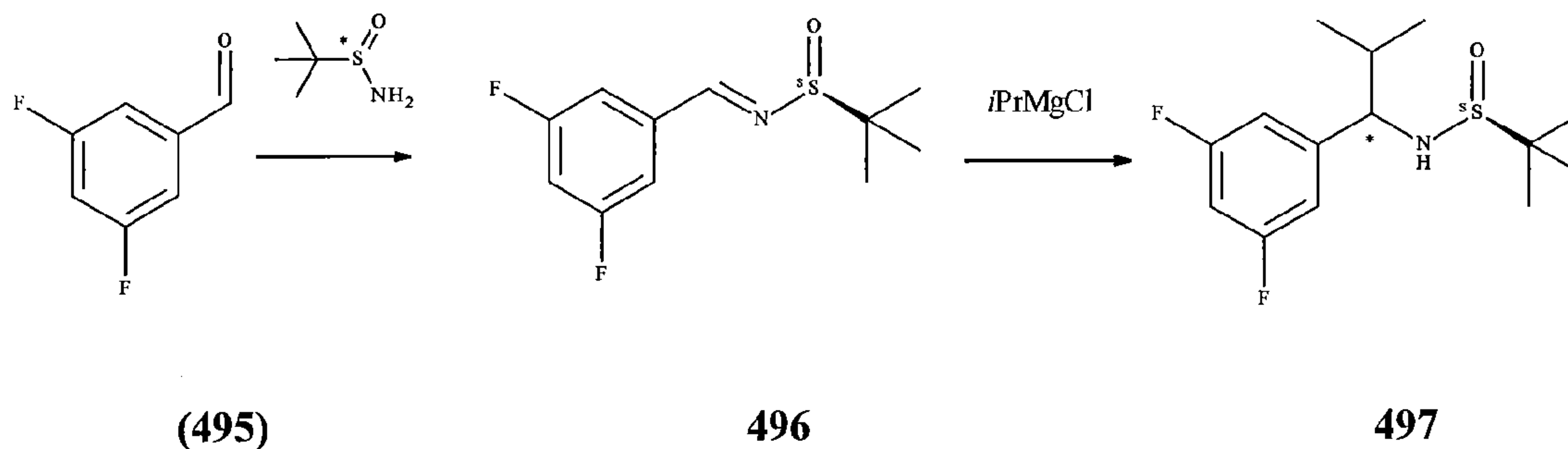
-43-



331

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

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



Intermédiaire 496 :

- 10 A une solution de (*S*)-(-)-2-méthylpropane-2-sulfinamide (44,7 g, 368 mmoles) dans du méthanol (500 mL), est ajouté à température ambiante du *t*BuOK (3,93 g). Après 15 minutes d'agitation à température ambiante, le 3,5-difluoro-benzaldéhyde commercial (50 g, 0,35 mole) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure puis il est hydrolysé par une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . L'évaporation du
- 15 méthanol sous vide permet la cristallisation d'un solide qui est repris dans 300 mL d'eau, filtré et lavé à l'eau. Le solide est solubilisé dans l'éther, lavé avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séché sur MgSO_4 , filtré et concentrée sous vide. L'intermédiaire **496** (74,5 g) est obtenu sous la forme d'une huile qui cristallise.

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

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

-44-

Intermédiaire 497 :

A une solution de l'intermédiaire **496** (3 g, 12 mmoles) dans du THF (60 mL), refroidie à -65°C est ajoutée une solution de isopropylMgBr (3M/éther) (9 mL, 27mmoles) en 20 minutes. Après contrôle le mélange réactionnel est hydrolysé à -40°C par une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. Le milieu est décanté en présence d'éther éthylique, la phase organique est lavée par une solution saturée en NaCl, séchée sur MgSO₄ puis concentrée. Une chromatographie sur silice (éluant CH₂Cl₂/AcOEt 99/1 à 85/15) conduit à l'obtention de l'intermédiaire **497** (2,7 g) sous forme d'une huile.

RMN ¹H (400MHz, 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

Protocole XV : Préparation des dérivés carbamate de *tert*-butyle

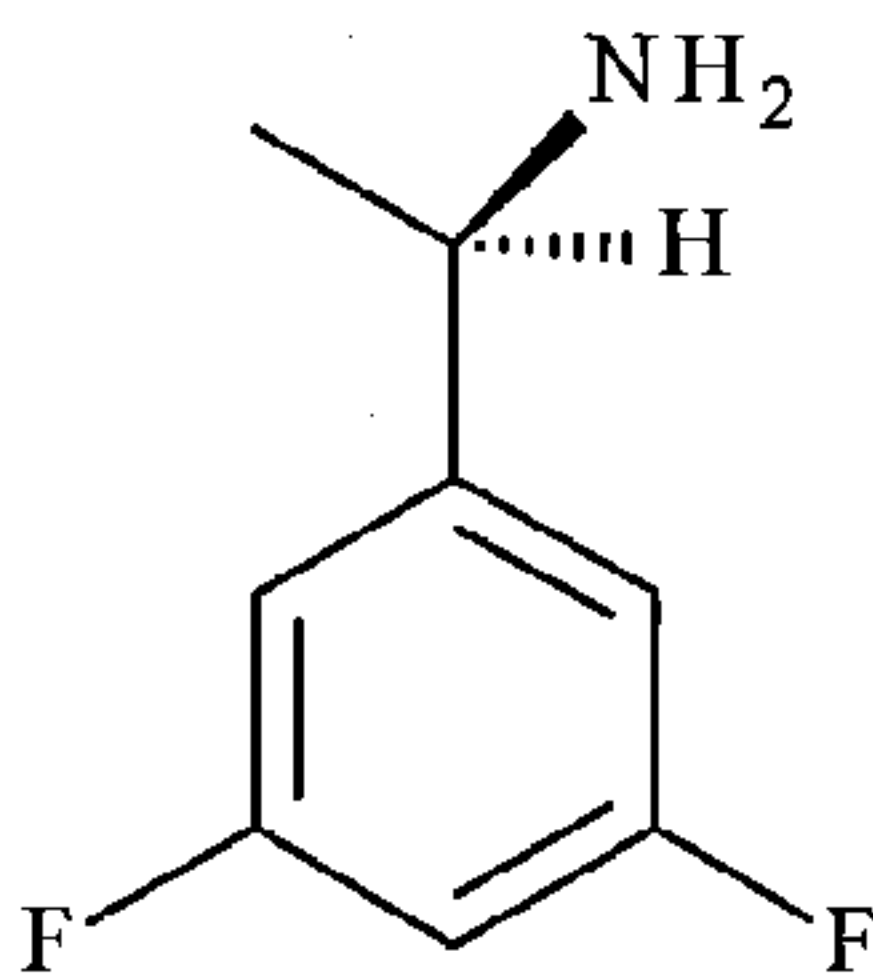
L'auxiliaire chiral a été clivé en milieu acide selon le protocole suivant :

Intermédiaire 287 :

Une solution de l'intermédiaire **286** (18 g, 69mmoles) dans de l'éther éthylique (580 mL) est traitée par de l'acide chlorhydrique dans Et₂O (solution 2M, 59 mL). Le mélange réactionnel est agité 20 heures à température ambiante. Le précipité est filtré sur fritté, puis séché sous vide. Le chlorhydrate de **287** (11,5 g, ee > 99%) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆): δ 8,68 (s large, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 4,45 (quad, 1H), 1,50 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3100-2500

**287**

-45-

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

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

5 Protocole XVI : Préparation des dérivés trifluoroacétamides

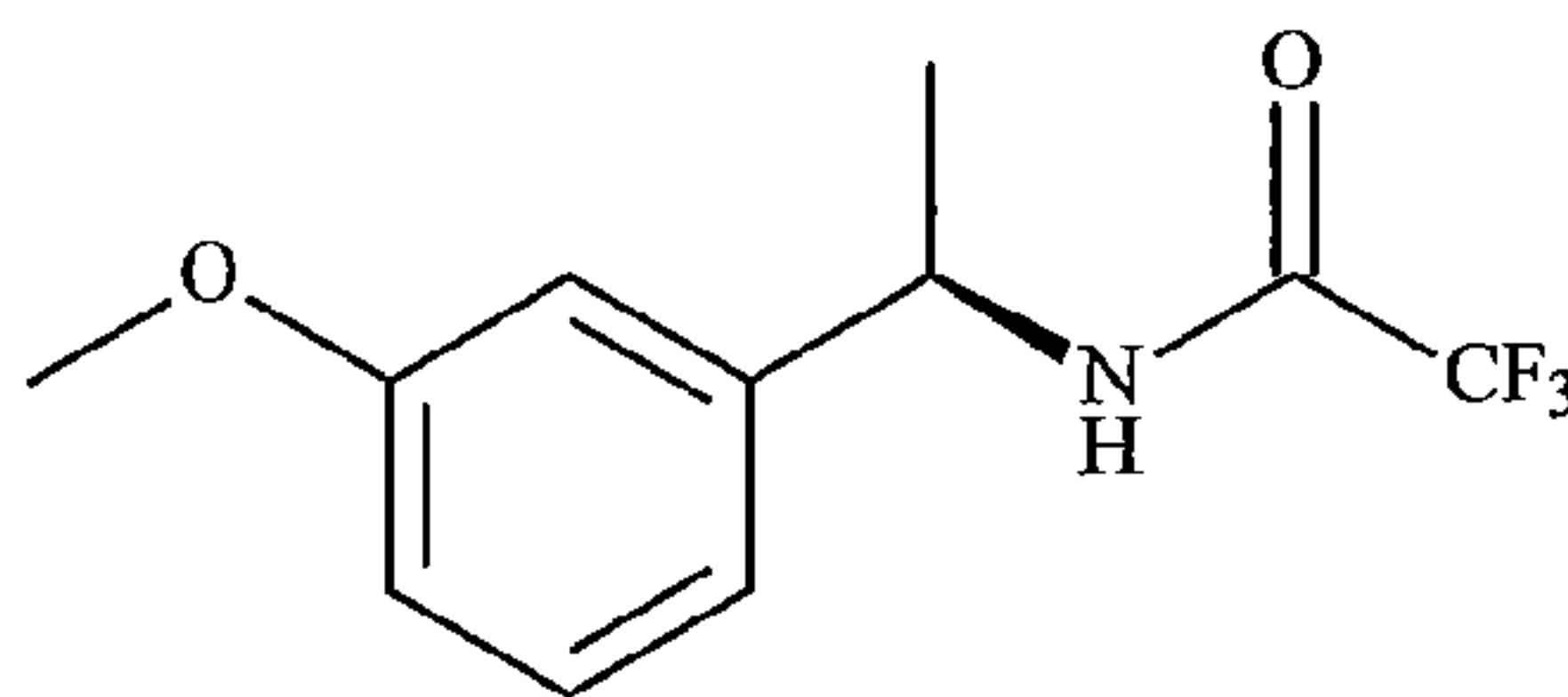
A titre d'exemple, la procédure pour préparer l'intermédiaire **17** est décrite ci-dessous :

Intermédiaire **17** :

10 A une solution de la (*R*)-(+)-1-(3-méthoxyphényl)éthylamine commerciale (50 g, 330 mmoles) dans le chlorure de méthylène (400 mL) à température ambiante, est ajouté lentement une solution d'anhydride trifluoroacétique (46 mL, 330 mmoles). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures 30. Le milieu réactionnel est lavé par une solution aqueuse d'HCl 1N (400 mL). L'ensemble est décanté, la phase organique est séchée par passage sur MgSO₄. L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention de l'intermédiaire **17** (84 g) sous la forme d'un solide qui est utilisé sans traitement supplémentaire dans l'étape suivante.

15 **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) : δ 7,30 (m, 1H), 6,90 (2d et s, 3H), 6,45 (s large, 1H), 5,10 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,60 (d, 3H)

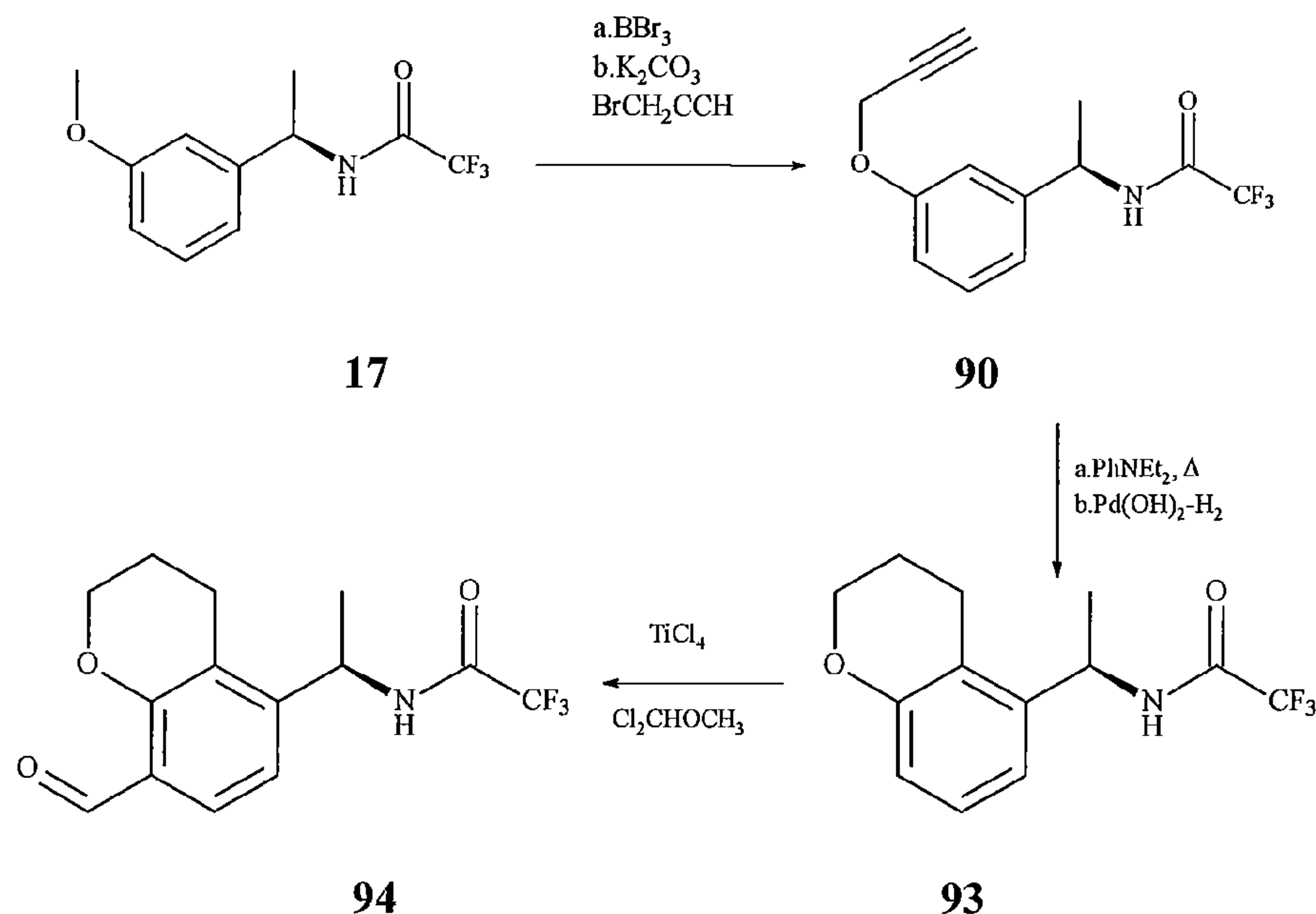
IR (cm⁻¹): 3293, 1696, 1612, 1588

**17**

-46-

Protocole XVII

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

**Intermédiaire 90 :**

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

RMN ^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)

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

-47-

Intermédiaire 93 :Etape 1

A une solution de l'intermédiaire **90** (21 g, 90 mmoles) dans de la DMF (450 mL) sont ajoutés du K_2CO_3 (15 g, 108 mmoles) puis du bromure de propargyle (11 mL, 98 mmoles).

- 5 Le mélange est agité à 60°C pendant 4 heures. Après contrôle HPLC le milieu réactionnel refroidi à température ambiante est versé sur un mélange eau/glace (1 L/1 kg). Le solide est filtré sur fritté, lavé par de l'eau. Un séchage sous vide conduit à l'obtention de l'intermédiaire attendu (24 g) sous la forme d'un solide beige qui est utilisé sans traitement supplémentaire dans l'étape suivante.

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

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

Etape 2

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

Intermédiaire a :

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

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

Etape 3

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

-48-

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

5 **Intermédiaire 93a :**

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,80 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,90 (d large, 1H), 6,65 (d large, 1H), 5,10 (quint, 1H), 4,10 (t, 2H), 2,85-2,6 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,40 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3276, 1691, 1181

Intermédiaire 94 :

10 **2,2,2-trifluoro-N-[(1*R*)-1-(8-formyl-3,4-dihydro-2*H*-chromén-5-yl)éthyl]acétamide**

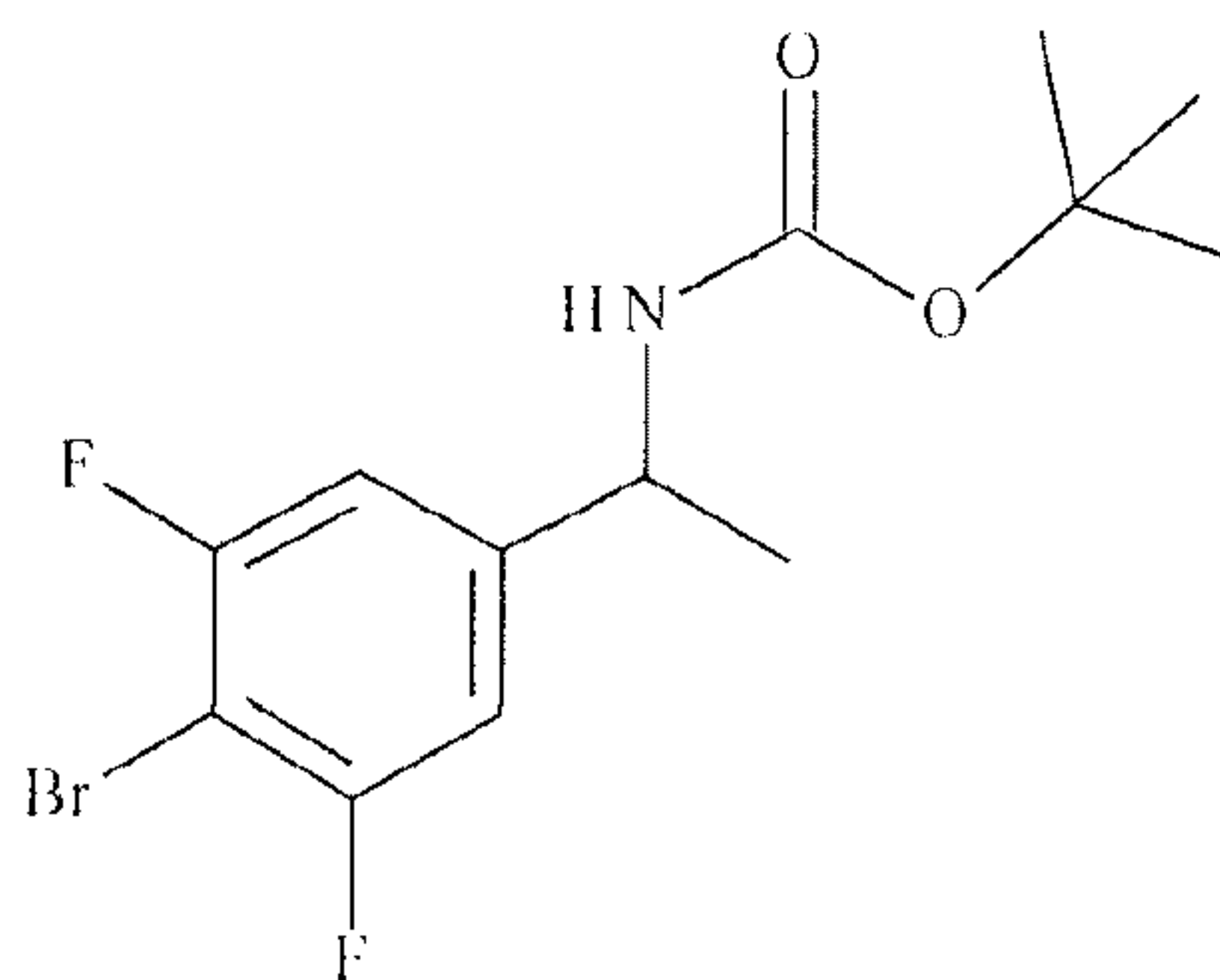
A une solution de **93a/93b** (2,58 g, 9,4 mmol) dans du chlorure de méthylène (40 mL) à 0°C sont ajoutés du TiCl₄ (1,8 mL, 16 mmol) puis du Cl₂CHOMe (0,78 mL, 8,6 mmol). Le mélange résultant est agité à température ambiante 20 heures, puis versé sur un mélange eau/glace (250 mL/250 g). L'ensemble est décanté en présence de chlorure de méthylène (500 mL), la phase organique est séchée par passage sur MgSO₄. L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention d'une huile qui est chromatographiée sur gel de silice (éluant CH₂Cl₂/AcOEt (97/3)). L'intermédiaire **94** (0,9 g) est obtenu sous forme d'une huile

15 **RMN ¹H** (500MHz, 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)

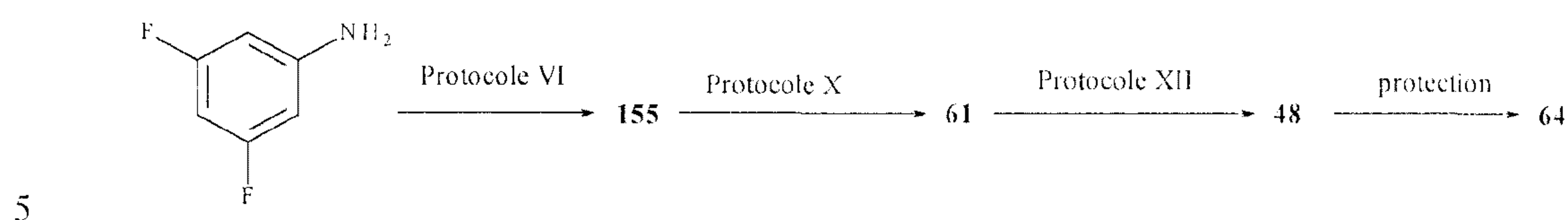
20 **IR (cm⁻¹):** 3303, 1716, 1660

Préparation des précurseurs phényles - Exemples

Intermédiaire 64 :



64



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

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃): δ 6,90 (d, 2H), 4,70 (2m, 2H), 1,40 (m et d, 12H)

IR (cm⁻¹): 3420, 1680

Intermédiaires 145 et 146 :

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

Intermédiaire 145 :

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

- 15 **RMN ¹H** (400MHz, DMSO-d₆): 7,45 (dlarge, 1H), 7,20 (d, 2H), 4,65 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3368, 1678

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

-50-

Intermédiaire 146 :**[(1*S*)-1-(4-bromo-3,5-difluorophényl)éthyl]carbamate de *tert*-butyle**

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆): 7,14 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,32 (d, 3H)

5 **IR (cm⁻¹): 3366, 1678**

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

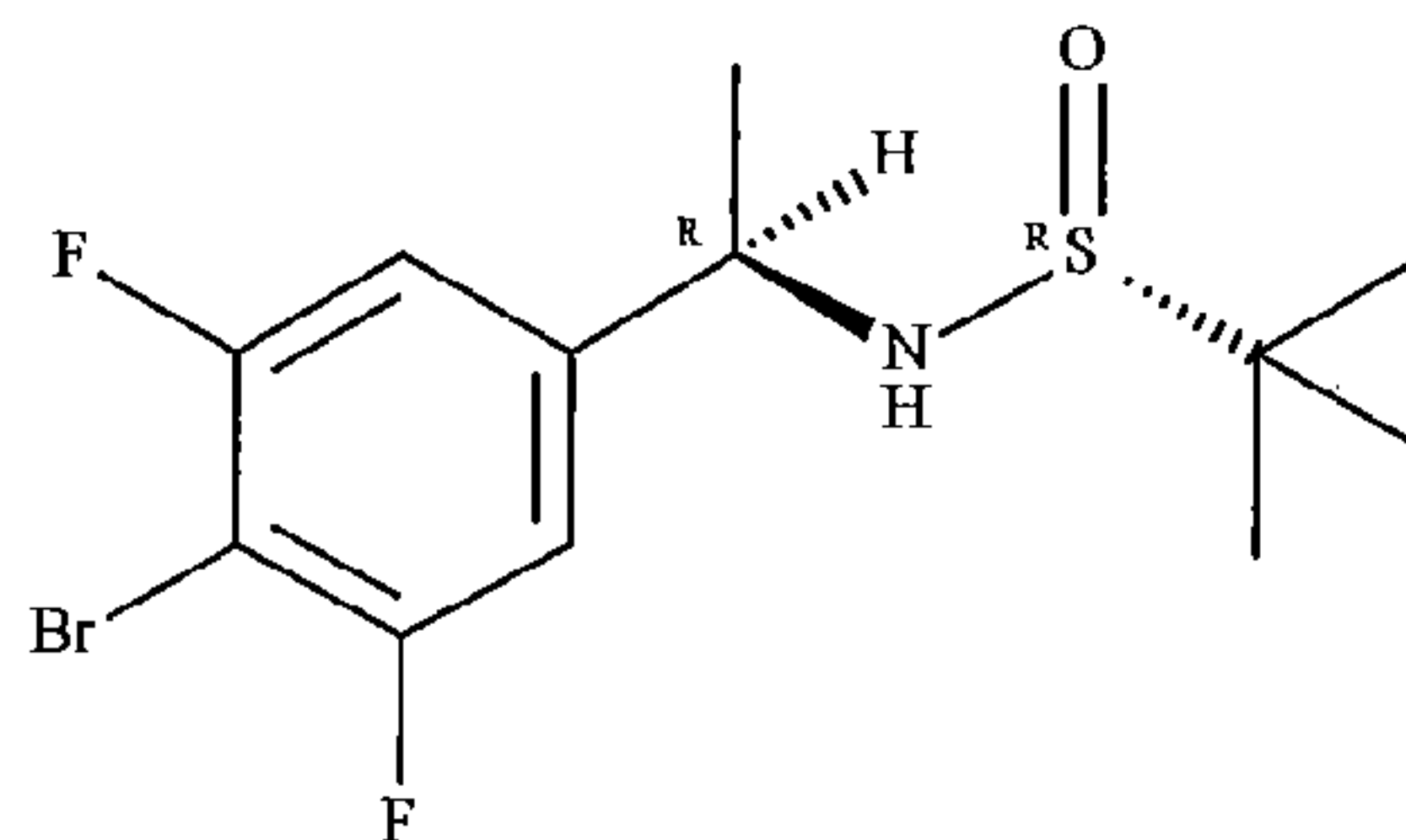
Les intermédiaires **145** et **146** peuvent également être obtenus respectivement à partir des intermédiaires **166** et **161** en utilisant les conditions du **protocole XV**.

10 **Intermédiaire 166 :**

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

LC/MS : [M+H]⁺ mesuré 339

pureté chimique 85%.



15 **166**

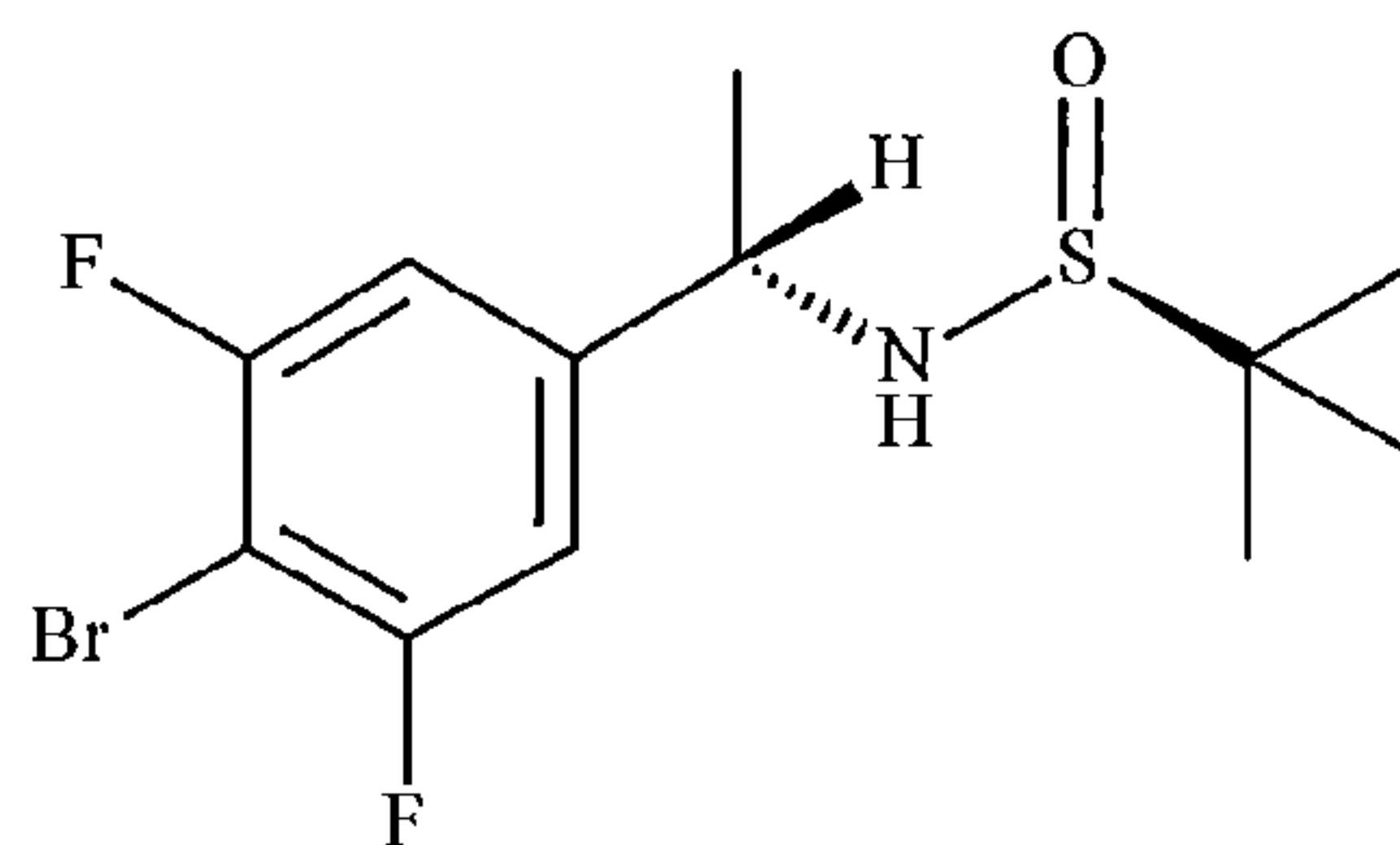
Intermédiaire 161 :

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

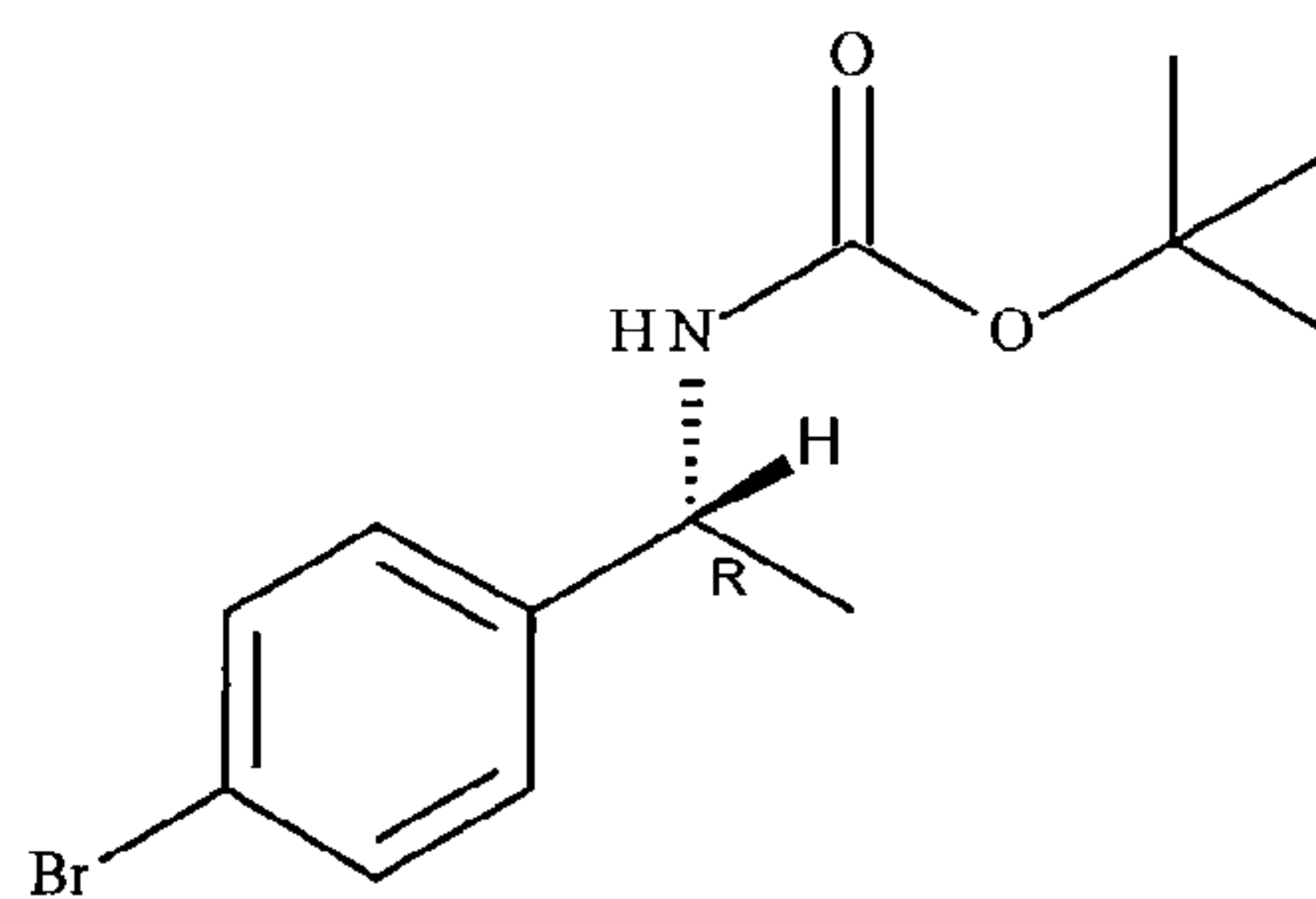
20 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,34 (d, 2H), 5,81 (d, 1H), 4,41 (quint, 1H), 1,38 (d, 3H), 1,12 (s, 9H)

IR (cm⁻¹): 3174

-51-



161

Intermédiaire 5 :

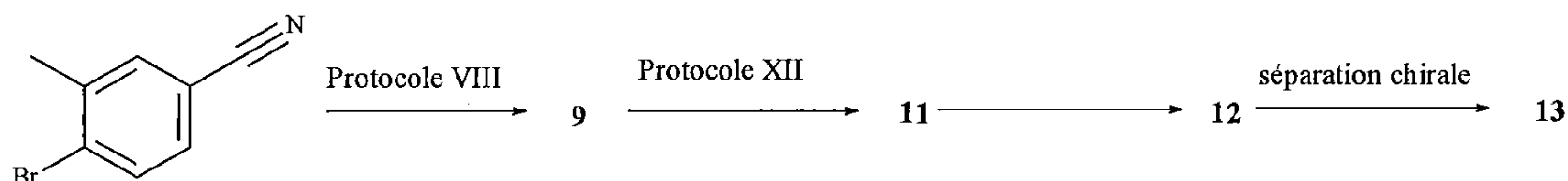
5

5

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

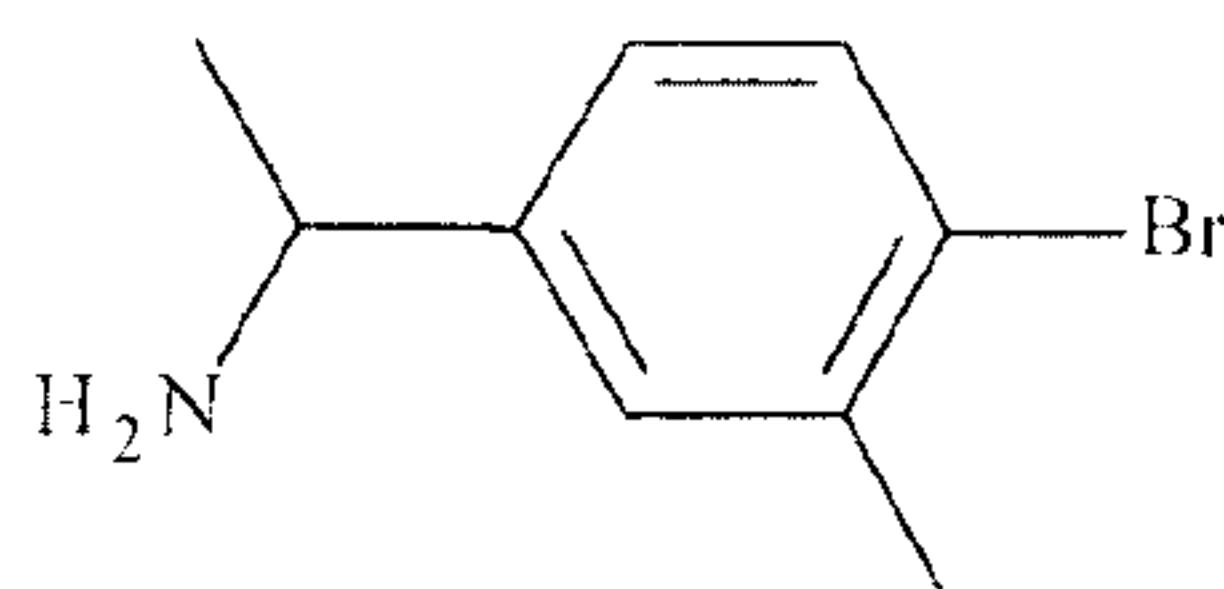
RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,50 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

10 **IR (cm⁻¹):** 3373, 1681.

Intermédiaires 13 et 313 :**Intermédiaire 11 :**

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

15 **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)



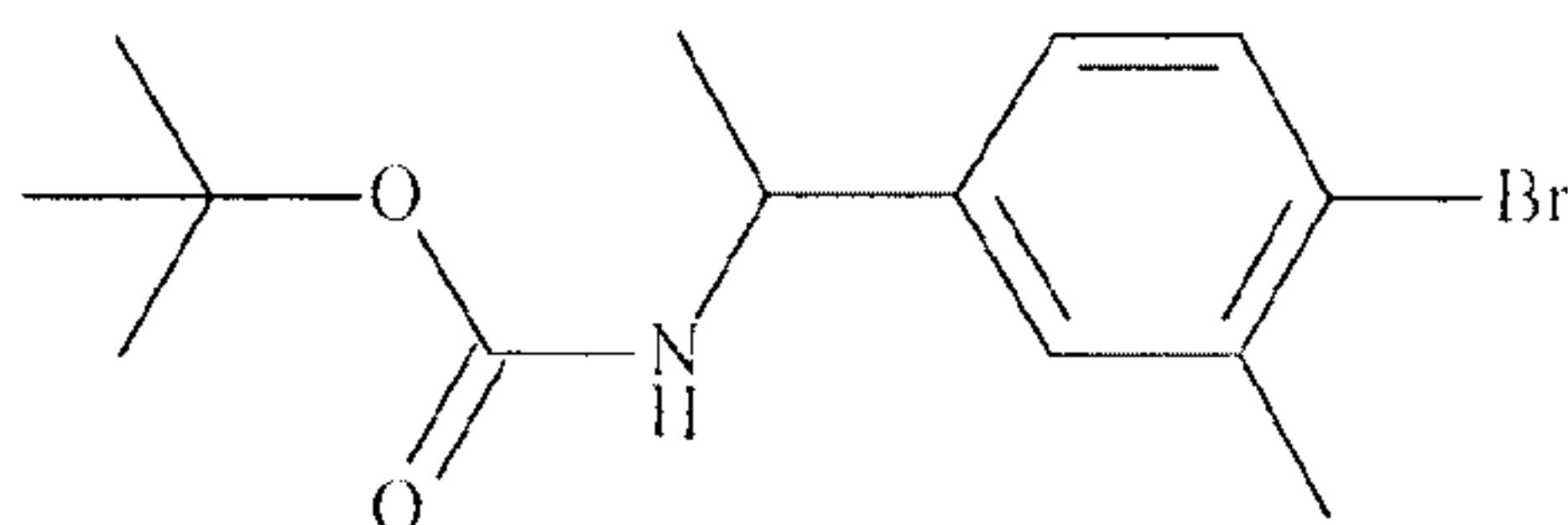
11

Intermédiaire 12 :

A une solution de l'intermédiaire **11** (28 g, 131 mmoles) dans du chlorure de méthylène (1,4 L) à température ambiante, est ajouté une solution de di-*tert*-butyl-dicarbonat (28 g, 131 mmoles) dans du chlorure de méthylène (0,36L). Le milieu réactionnel est agité 3 heures 30, puis une solution aqueuse d'HCl 1N est ajoutée. La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis concentrée sous vide. Le résidu solide est agité dans du pentane pendant 1 heure, le solide est collecté sur fritté. L'intermédiaire **12** est obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (400MHz, 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



12

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

Intermédiaire 313 :

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

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

-53-

Intermédiaire 13 :

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): 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

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

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

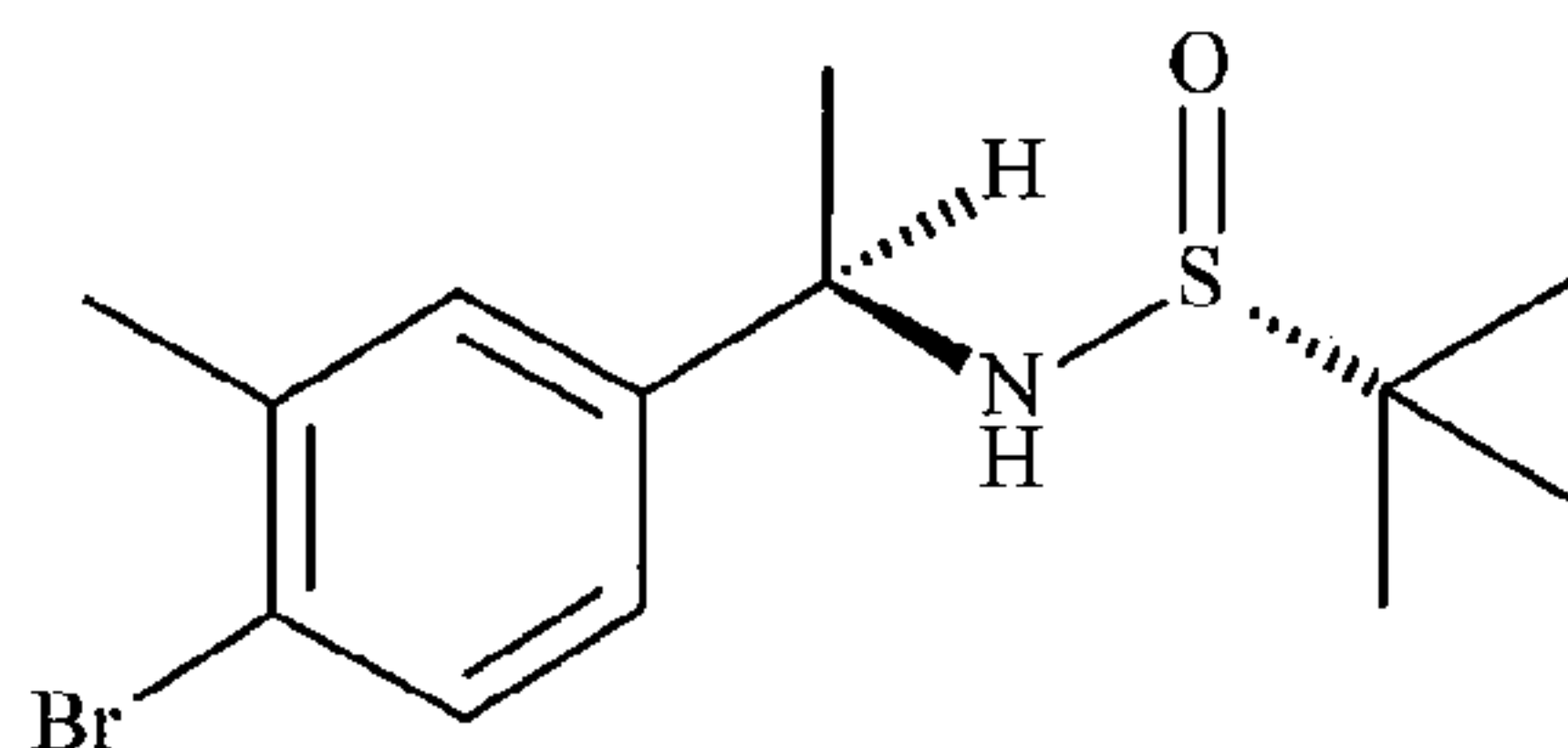
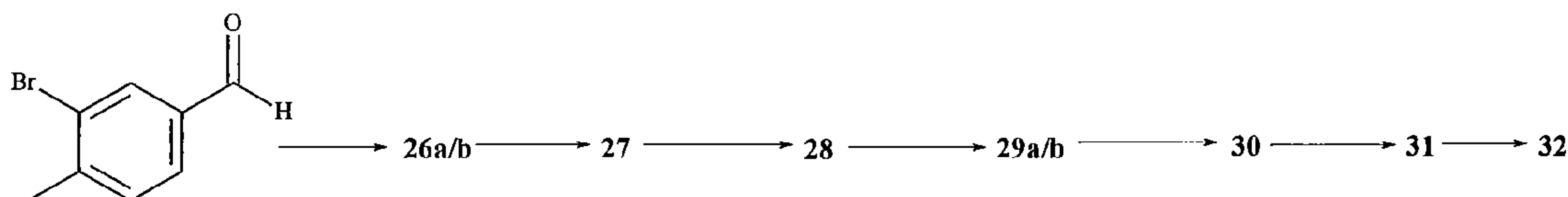
L'intermédiaire **13** peut également être obtenu à partir de l'intermédiaire **459** en utilisant les conditions du **protocole XV**.

Intermédiaire 459 :

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

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,60 (d, 1H), 4,30 (quint, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)

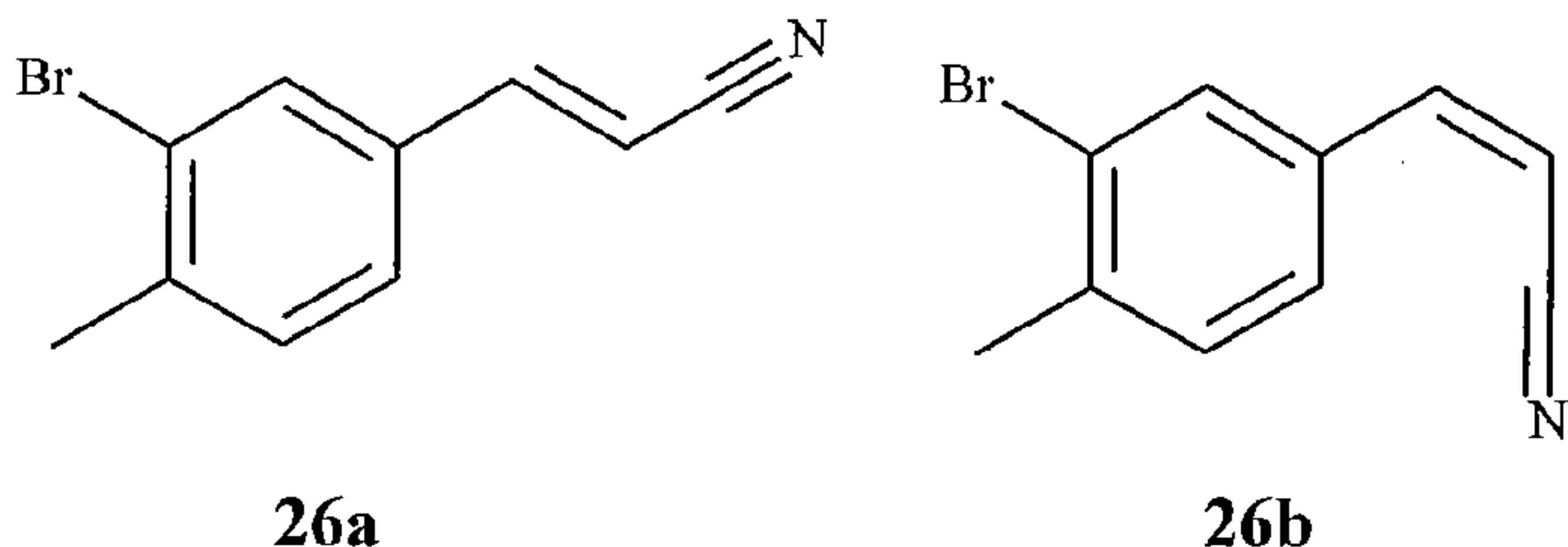
IR (cm⁻¹) : 3207, 1052

**459****Intermédiaire 32 :****Intermédiaires 26a/b :**

20 A une solution d'éthylate de sodium préparée par ajout de sodium (9,1 g, 396 mmoles) dans de l'éthanol (400 mL) préalablement refroidie à 0°C, est ajouté du (EtO)₂POCH₂CN (63 mL, 396 mmoles). Le mélange résultant est agité à 0°C pendant 30 minutes puis le 3-bromo-4-méthylbenzaldéhyde commercial (77 g, 391 mmoles) est ajouté lentement (environ 20 minutes). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à

-54-

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

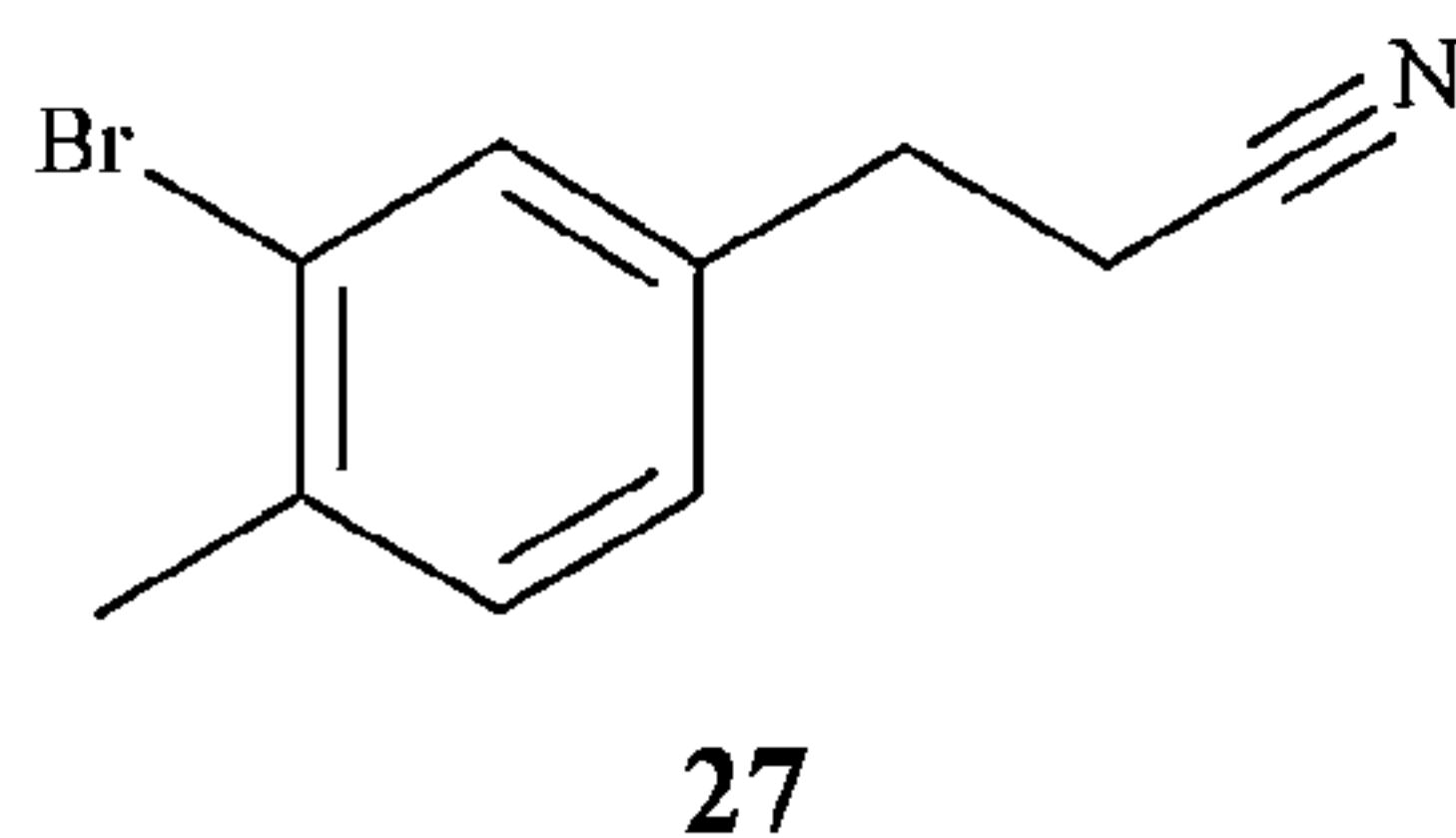


Intermédiaire 27 :

A une solution des intermédiaires **26a/b** (75 g, 338 mmols) dans l'isopropanol (1 L) est ajouté du NaBH₄ (51 g, 1,35 mole). Le mélange réactionnel est chauffé à 90-100°C pendant 48 heures et agité avec retour à température ambiante pendant 2 jours. Le solvant est évaporé, le résidu est repris par de l'eau, neutralisé avec précaution par de l'HCl concentré et extrait par de l'AcOEt. La phase organique est lavée successivement par de l'eau, par une solution aqueuse saturée par du NaCl puis elle est séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Cette huile est chromatographiée sur gel de silice (chlorure de méthylène 100%). L'intermédiaire **27** (58 g) est obtenu sous forme d'une huile.

RMN 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.



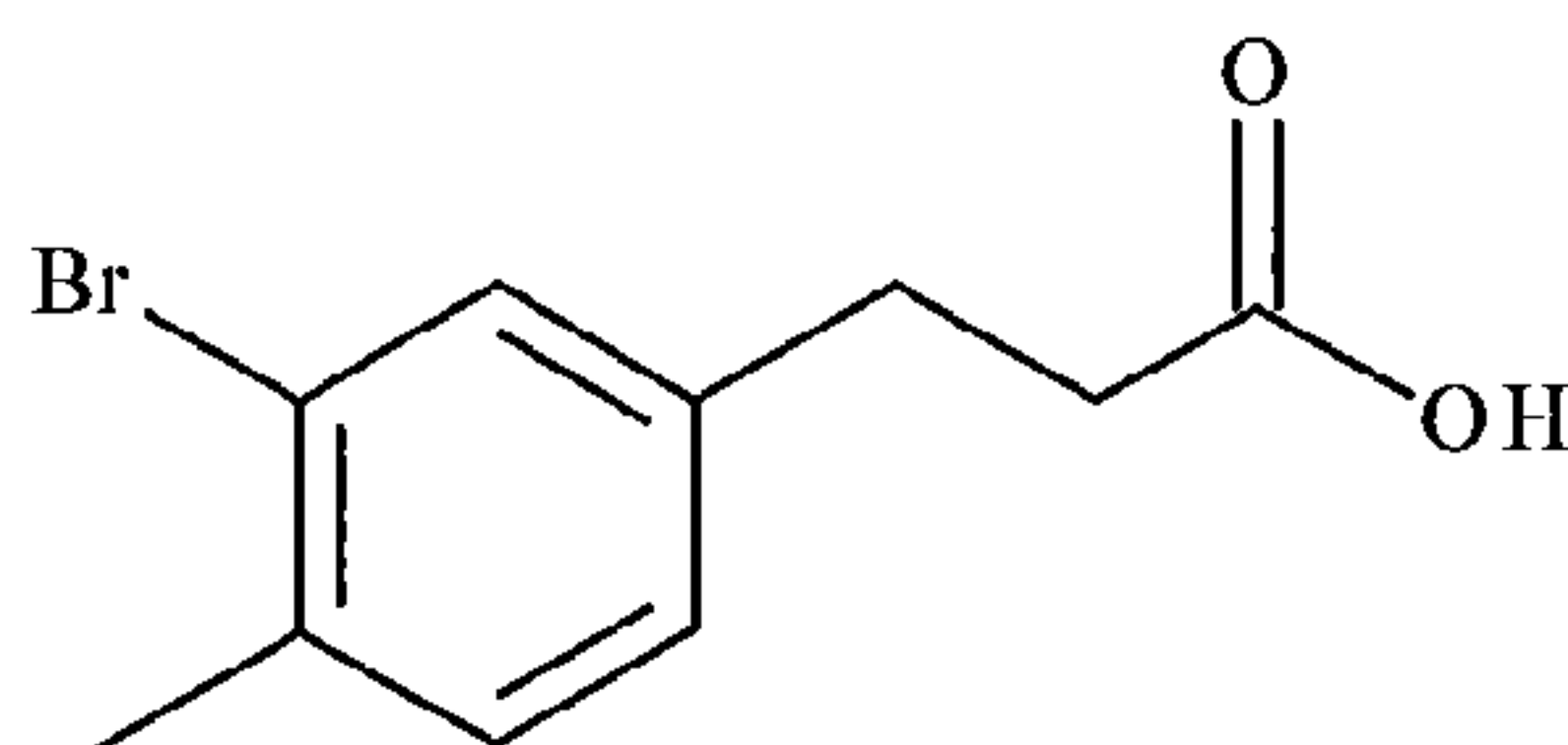
Intermédiaire 28 :

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

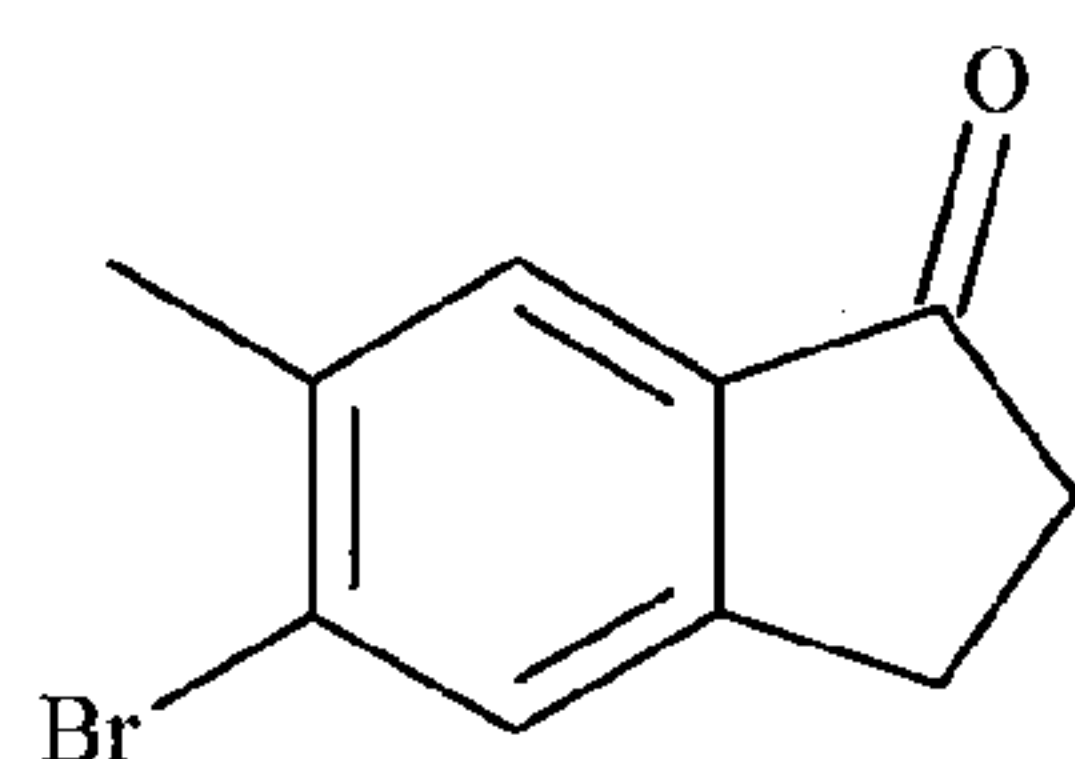
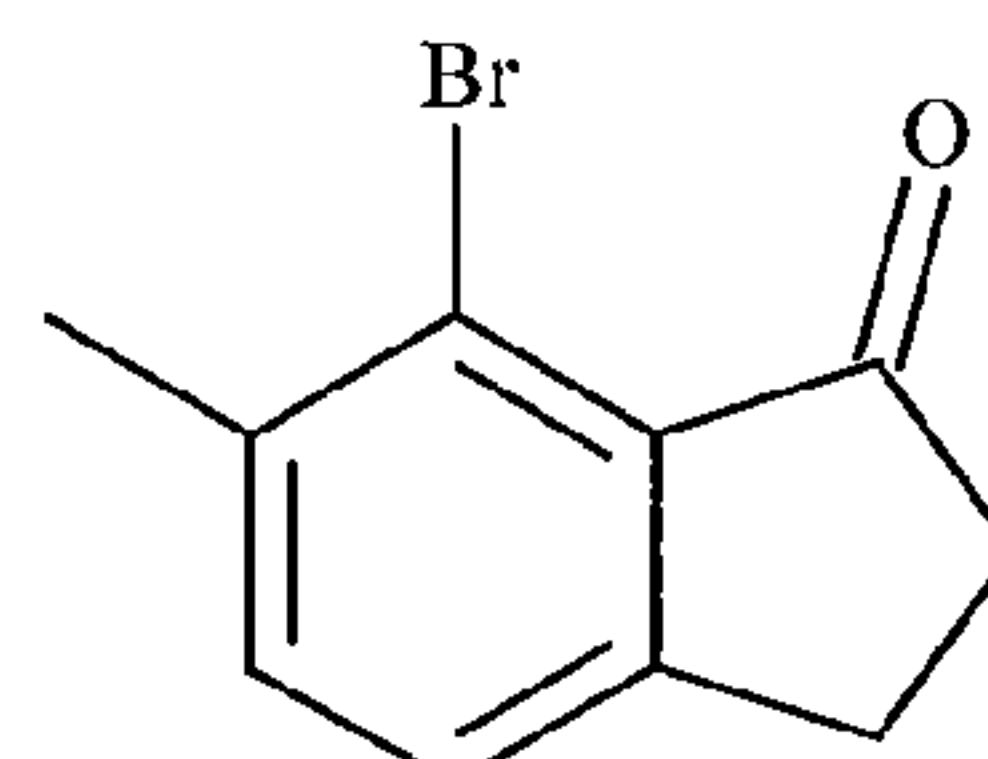
RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃) : δ 11,0 (m, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,00 (dd, 1H); 2,90 (t, 2H); 2,65 (t, 2H); 2,35 (s, 3H).

-55-

IR (cm⁻¹) : 3400, 2100, 1697.

**28**

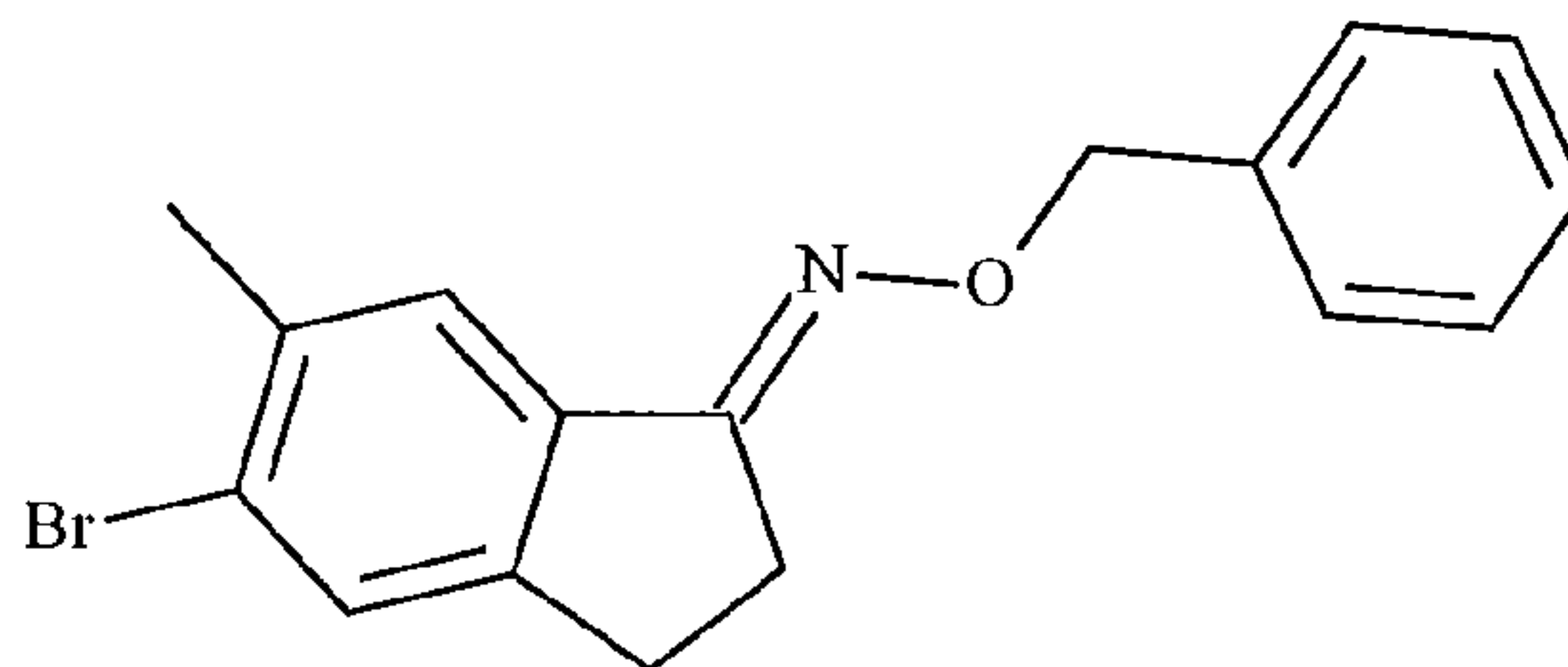
Intermédiaires 29a/b : A un mélange de P₂O₅ (14 g, 100 mmoles) et d'acide méthane sulfonique (142 mL) préalablement chauffé à 60°C pendant 2 heures, est ajouté l'intermédiaire **28** (12 g, 50 mmoles). Le mélange réactionnel est agité 35 minutes à 60°C, puis il est versé avec précaution sur de la glace. Le mélange est extrait par de l'AcOEt, la phase organique est lavée successivement par de l'eau, par une solution aqueuse de NaOH 4N, à nouveau de l'eau et une solution d'HCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le résidu est concrétisé dans de l'éther isopropylique. Le mélange d'intermédiaires **29a/b** (5 g) obtenu est engagé dans l'étape suivante.

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

Intermédiaire 30 : le mélange d'intermédiaires **29a/b** (5,2 g, 23 mmoles) est traité selon le protocole décrit pour l'exemple **341** en substituant de chlorhydrate de méthoxylamine par le chlorhydrate de *o*-benzylhydroxylamine. Après traitement et chromatographie (SiO₂, éluant : toluène/CH₂Cl₂ 80/20), l'intermédiaire **30** (2,5 g) est obtenu.

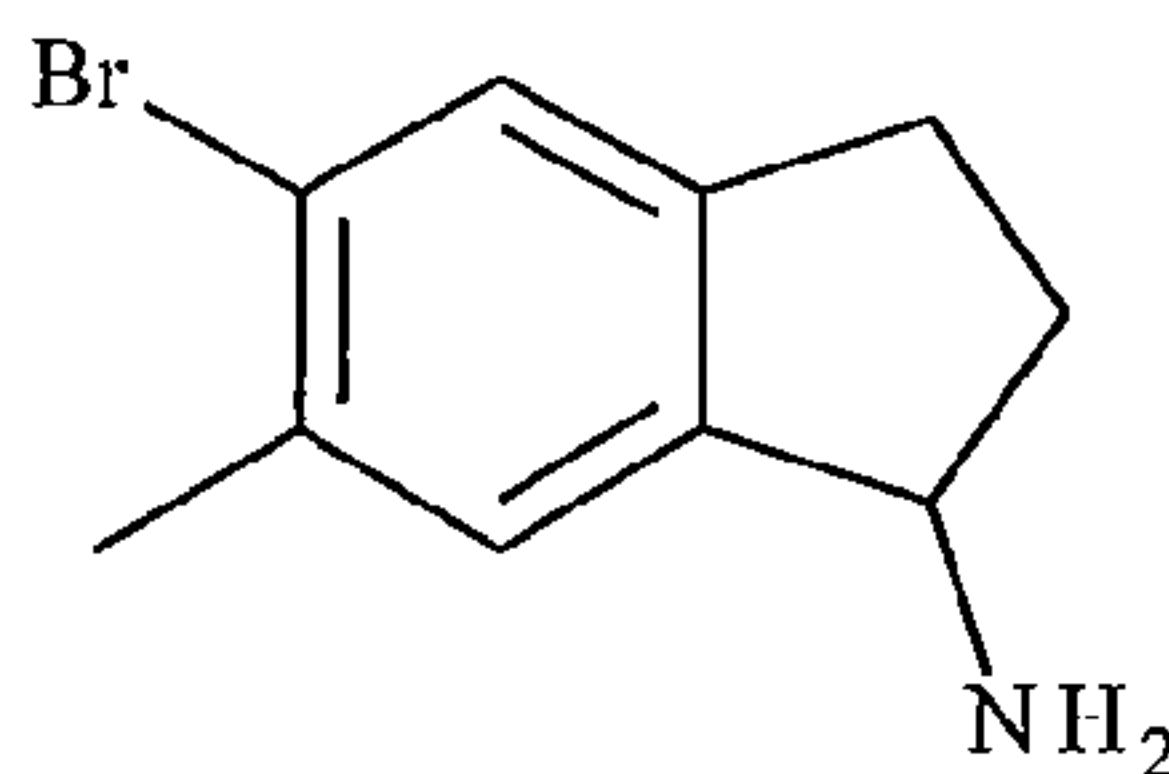
RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : δ 7,55 (s, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,4-7,25 (m, 5H); 5,20 (s, 2H); 2,90 (2m, 4H); 2,40 (s, 3H).

-56-

**30****Intermédiaire 31:**

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

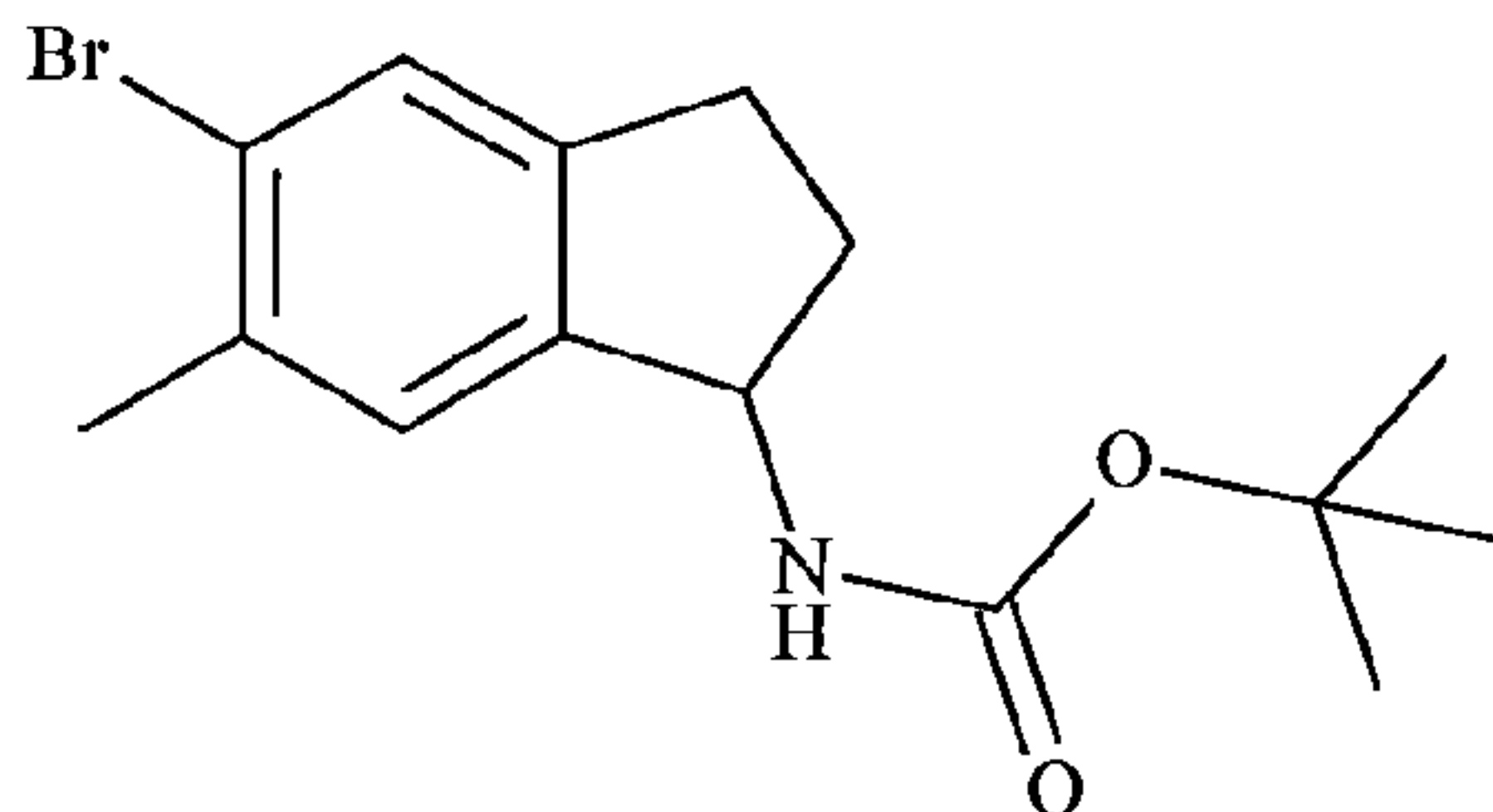
RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : 7,40 (s, 1H), 7,20 (s, 1H) ; 4,30 (t, 1H); 2,90 (m, 1H) ; 2,75 (m, 1H); 2,50 (m, 1H); 2,40 (s, 3H) ; 1,70 (m, 1H); 1,50 (m, 2H)

**31**10 **Intermédiaire 32 :**

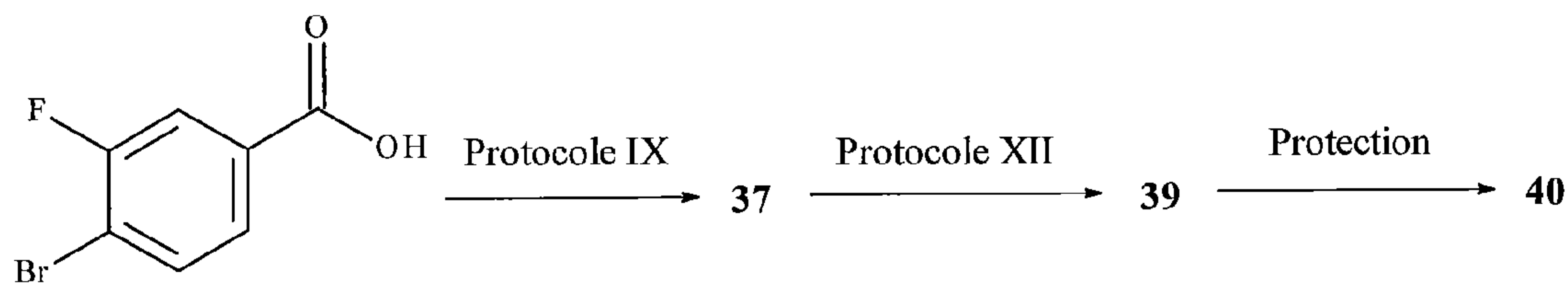
Obtenu par protection de l'intermédiaire **31** selon le protocole décrit pour l'intermédiaire
158 (protocole **VI**)

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

15 **IR (cm⁻¹):** 3299, 1674

**32**

-57-

Intermédiaire 40 :

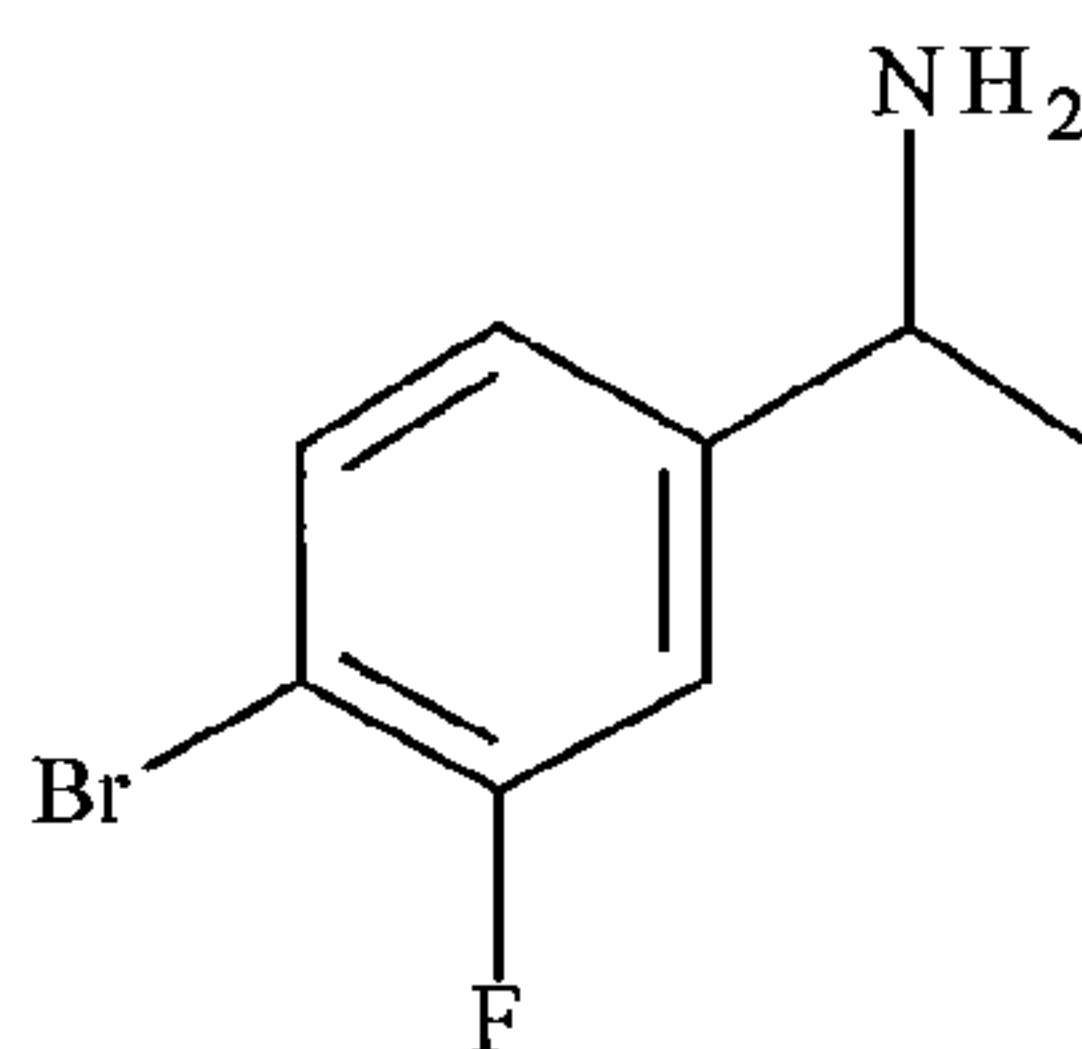
La synthèse de l'intermédiaire 37 est décrite à titre d'exemple pour le **protocole IX**.

Intermédiaire 39 :

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

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

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



39

10

Intermédiaire 40 :

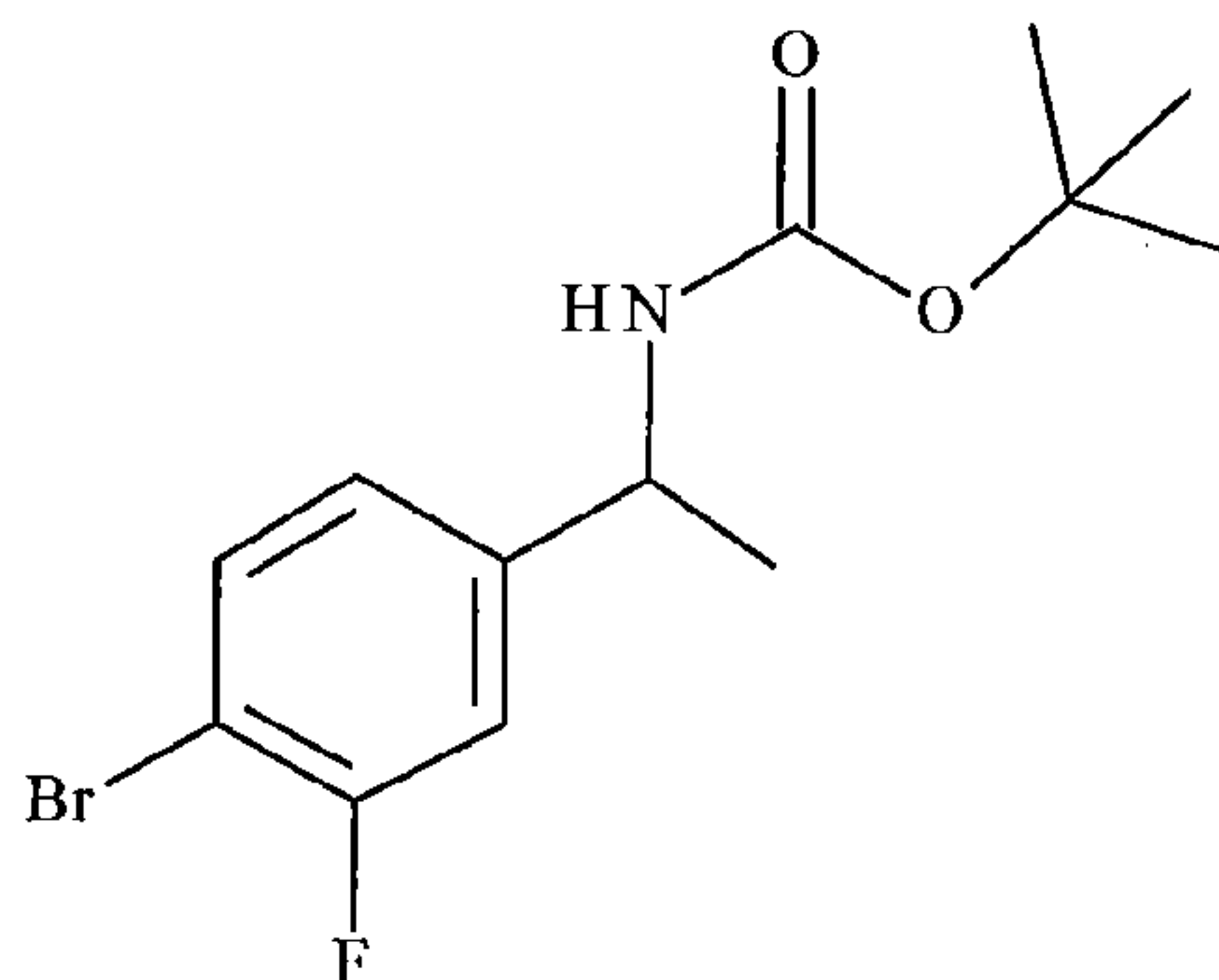
Obtenu par protection de l'intermédiaire 39 selon le protocole décrit pour l'intermédiaire 158 (**protocole VI**)

RMN ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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)

15

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

-58-

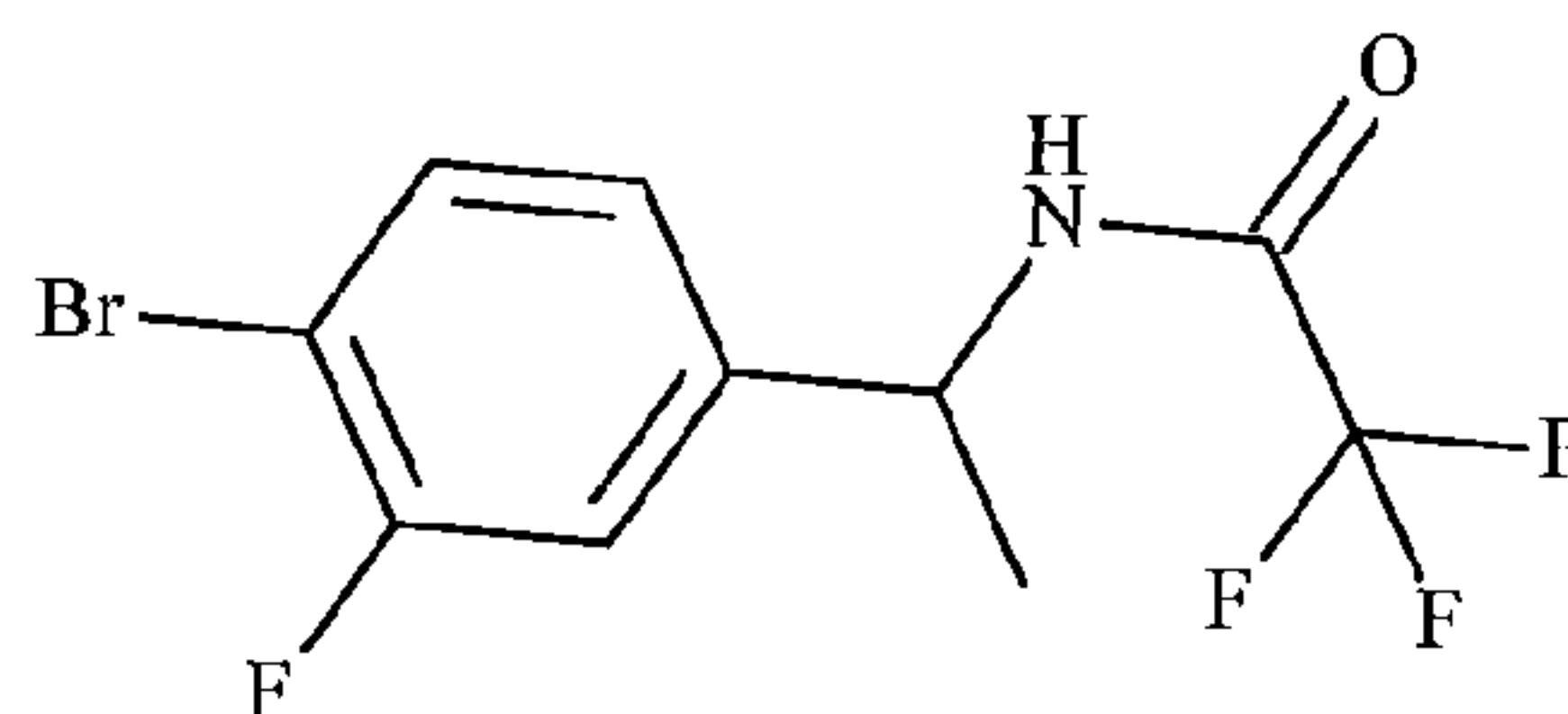


40

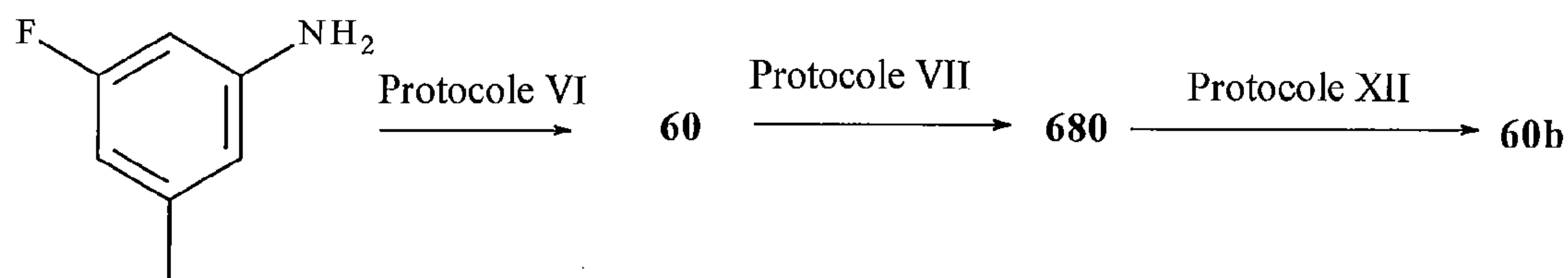
Intermédiaire 676:Obtenu à partir de l'intermédiaire 39 selon le **protocole XVI**

5 **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

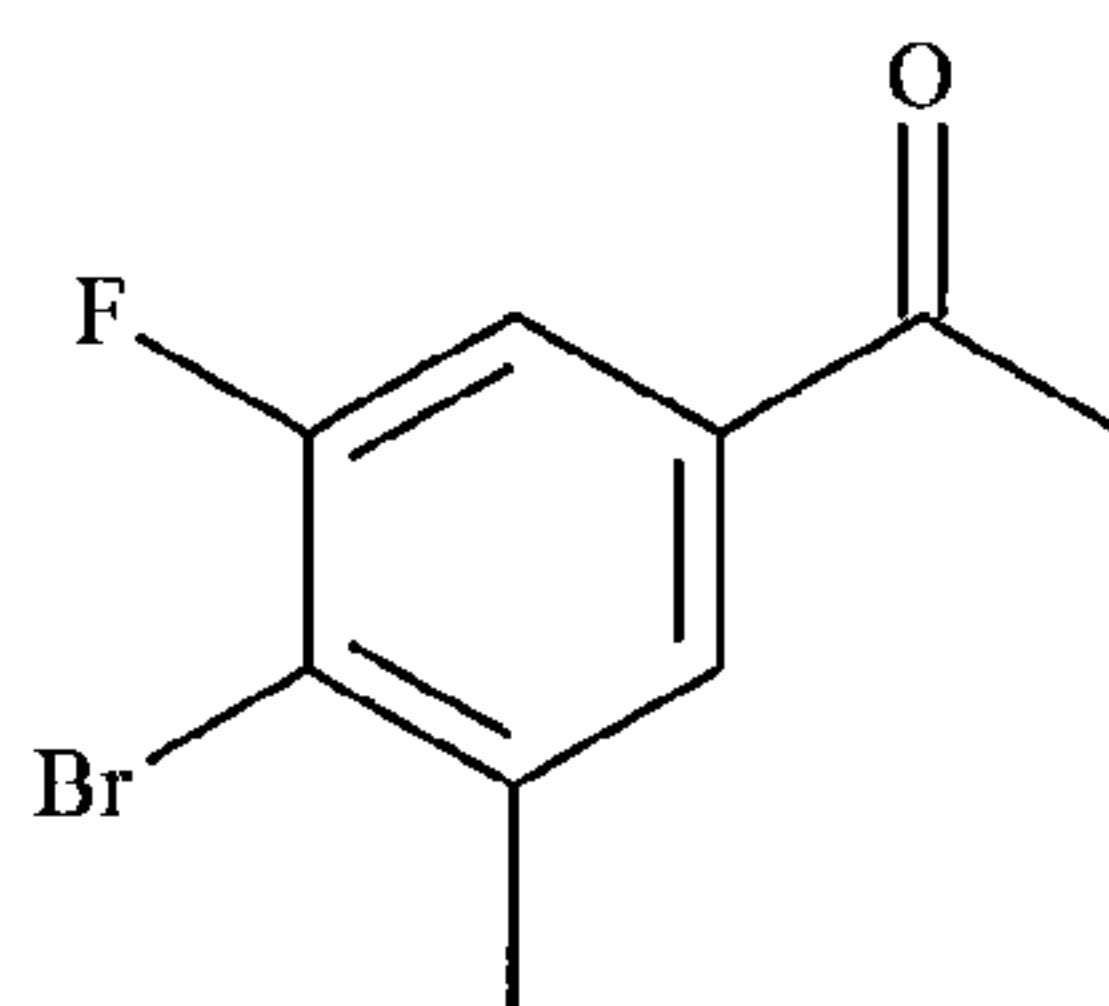
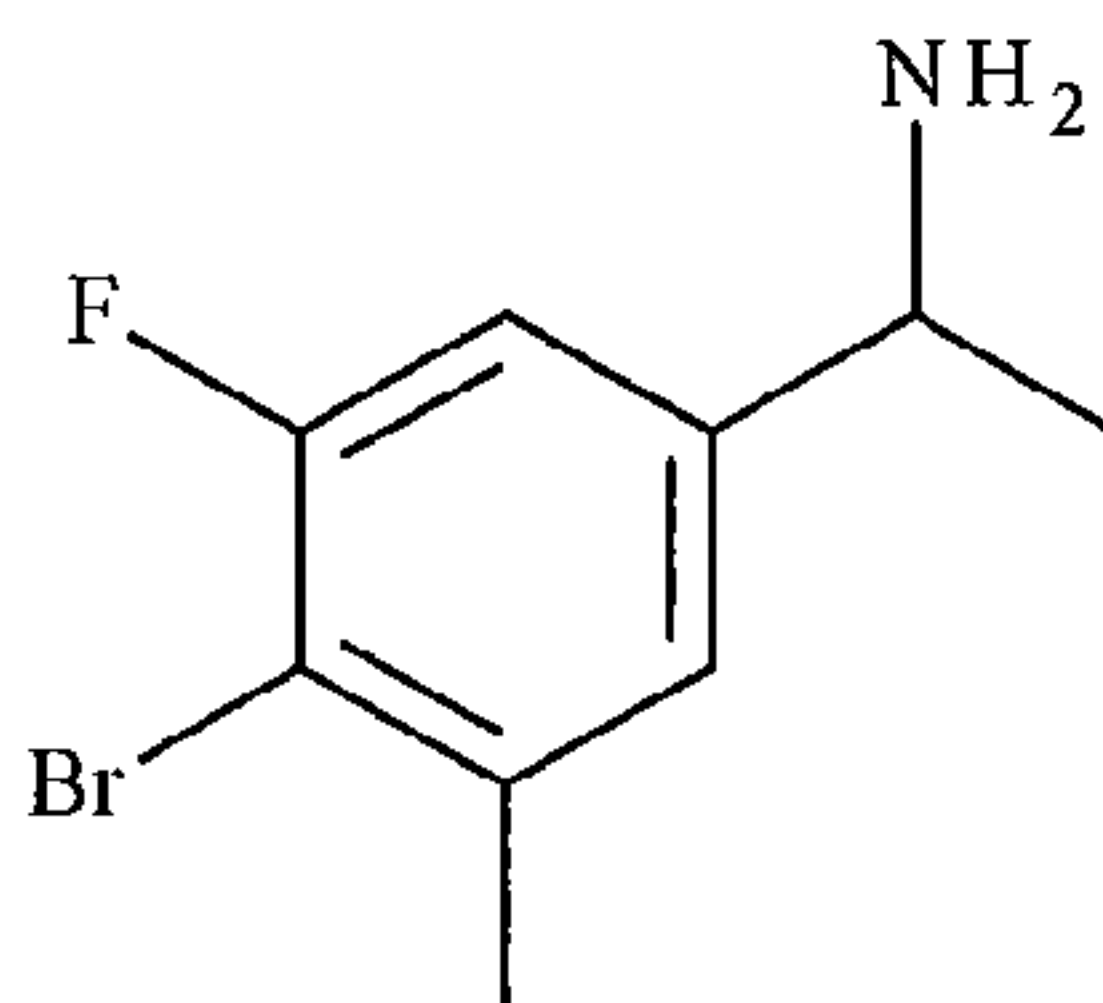
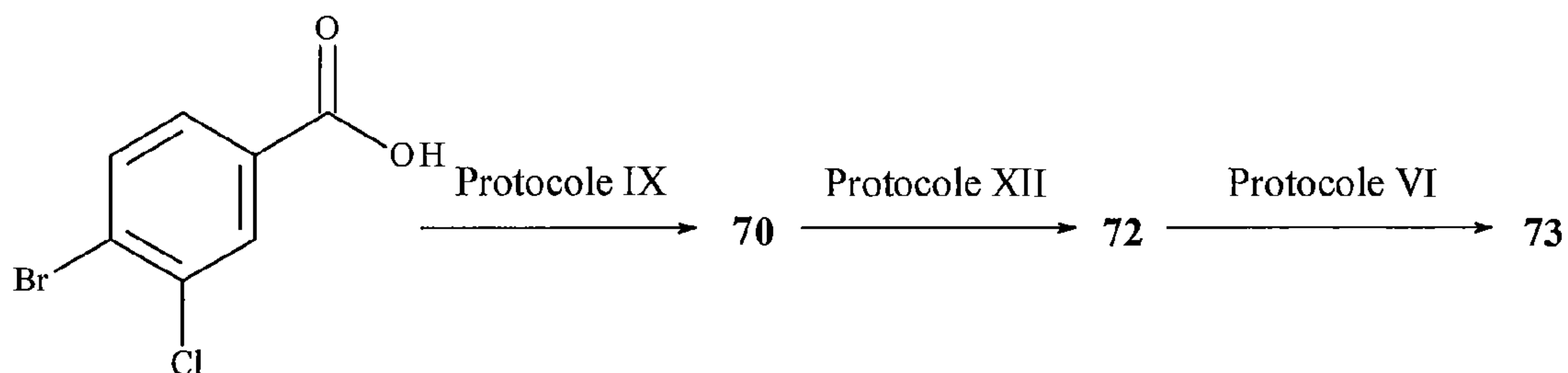


676

10 **Intermédiaire 60b :****Intermédiaire 60 :****4-bromo-3-fluoro-5-méthylaniline**

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

-59-

Intermédiaire 680 :Obtenu à partir de la 4-bromo-3-fluoro-5-méthylaniline **60** selon le **protocole VII****RMN ¹H** (300 MHz ; CDCl₃) : δ 7,60 (dd, 1H); 7,50 (dd, 1H); 2,60 (s, 3H); 2,50 (s large, 3H)5 **IR (cm⁻¹)** : 1687**680****Intermédiaire 60b :**Obtenu à partir de l'intermédiaire **680** selon le **protocole XII**10 **RMN ¹H** (300MHz ; DMSO-d₆): 7,20 (m, 2H), 3,90 (quad, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,20 (d, 3H)**IR (cm⁻¹)**: 3650-3030**60b**15 **Intermédiaire 73 :**

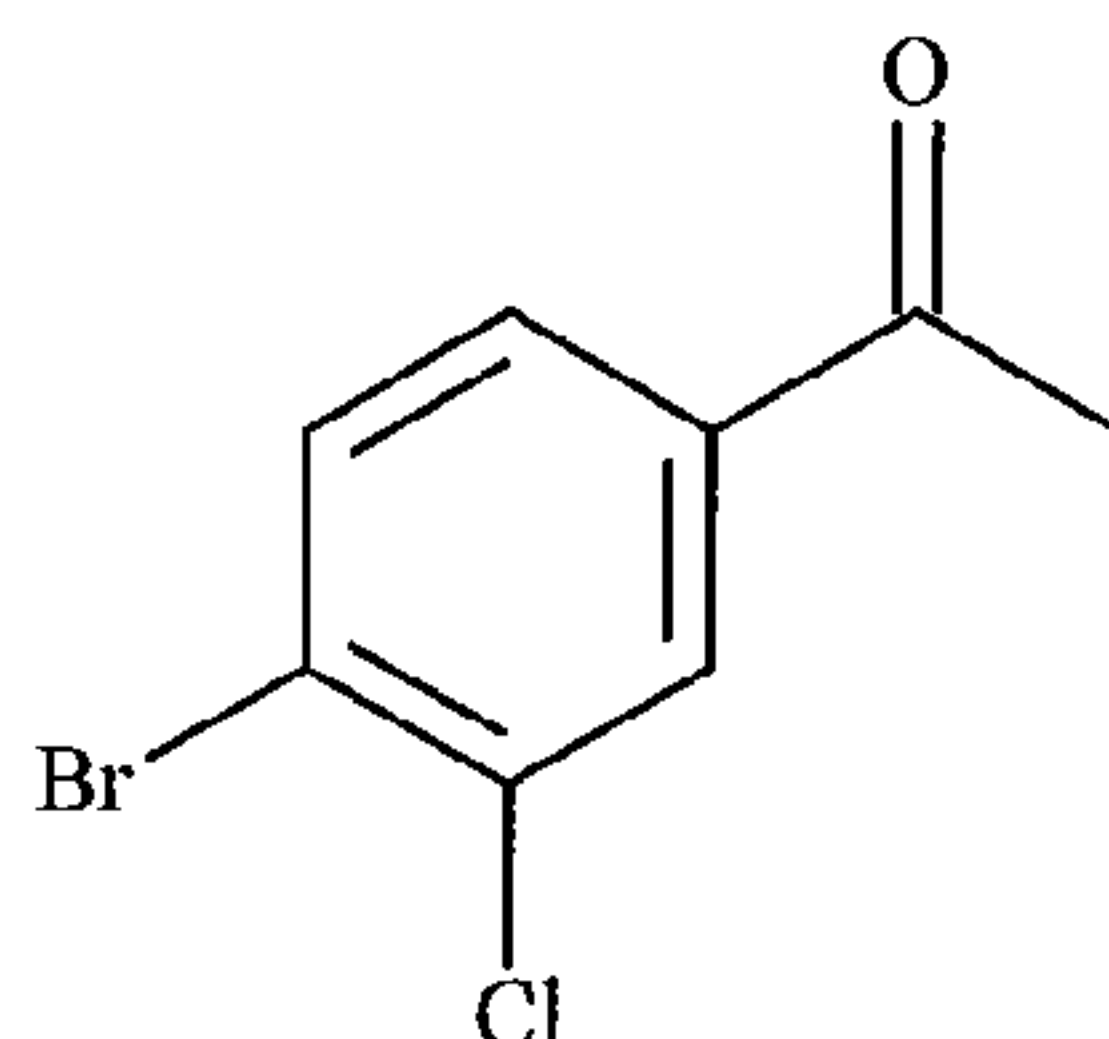
-60-

Intermédiaire 70 :

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

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

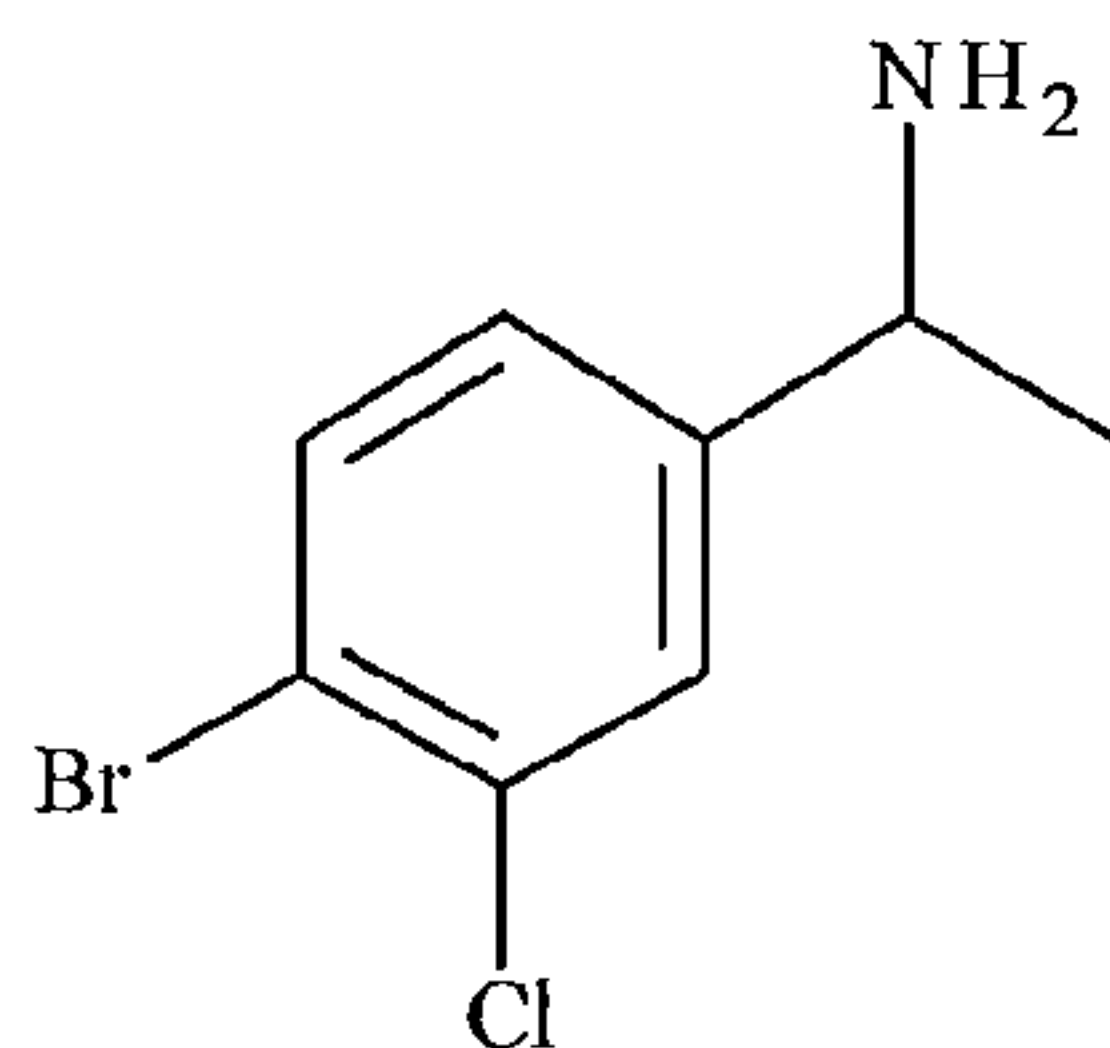
5 **IR (cm^{-1}):** 1680

**70****Intermédiaire 72 :**

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

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

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

**72**

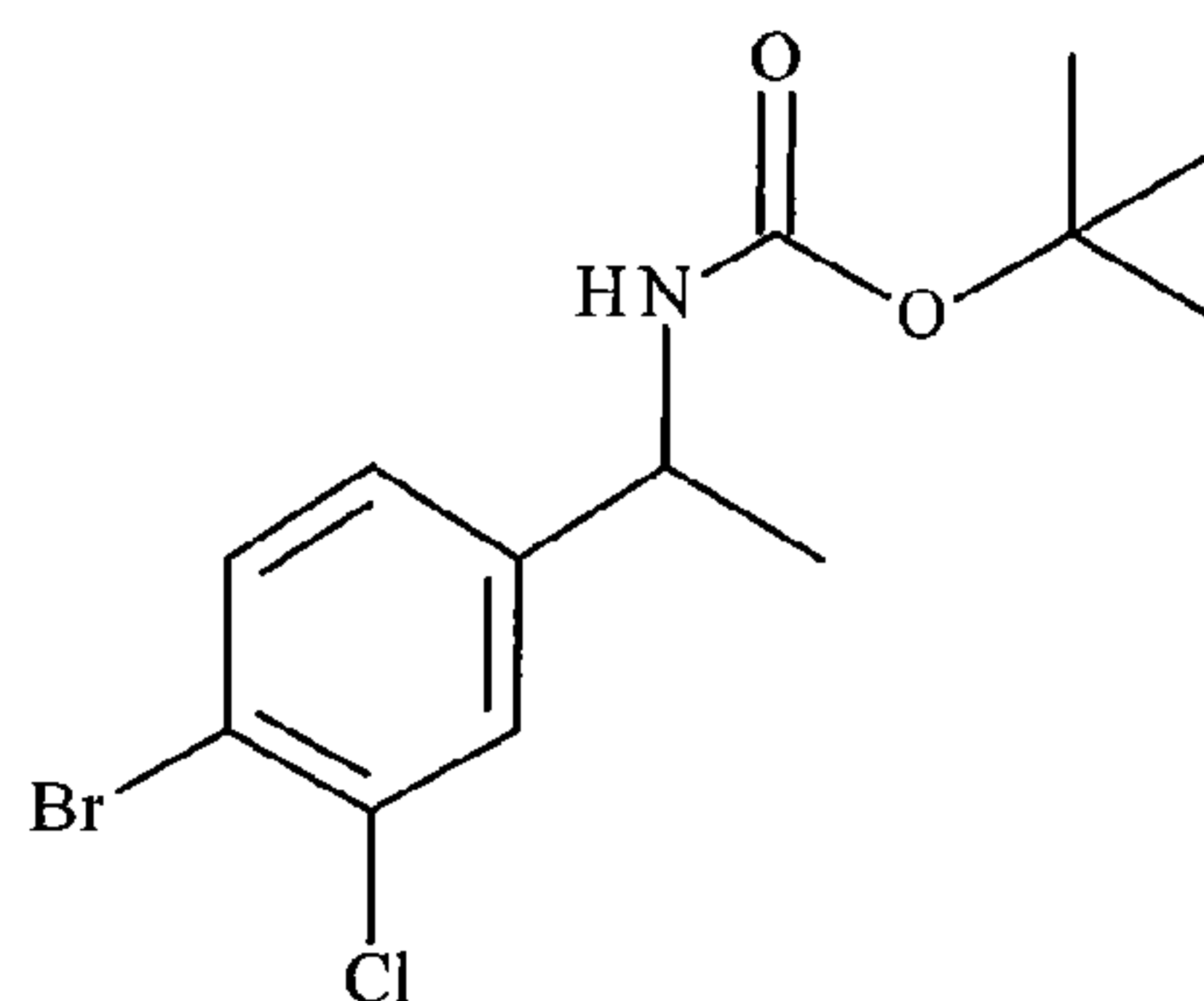
15 **Intermédiaire 73 :**

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

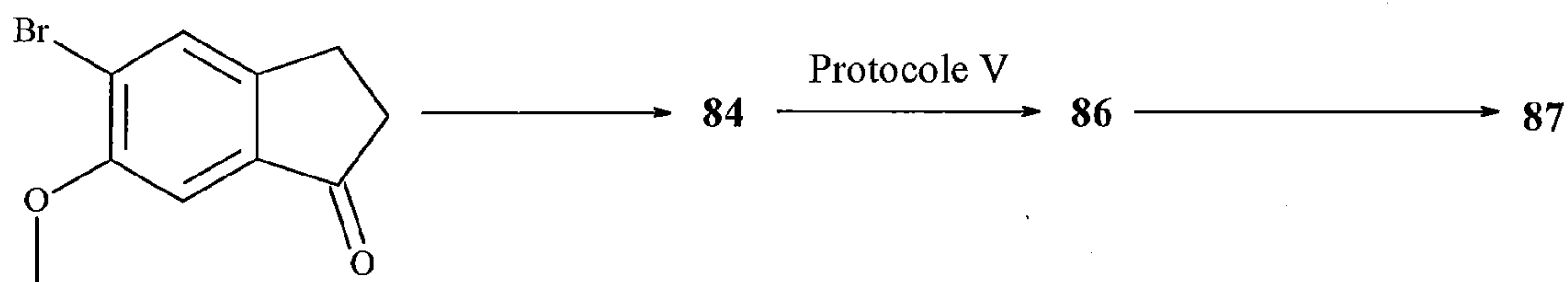
RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 7,55 (d, 1H), 7,40 (sd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,70 (m, 2H), 1,40 (m, 12H)

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

-61-



73

Intermédiaire 87 :**5 Intermédiaire 84 :**

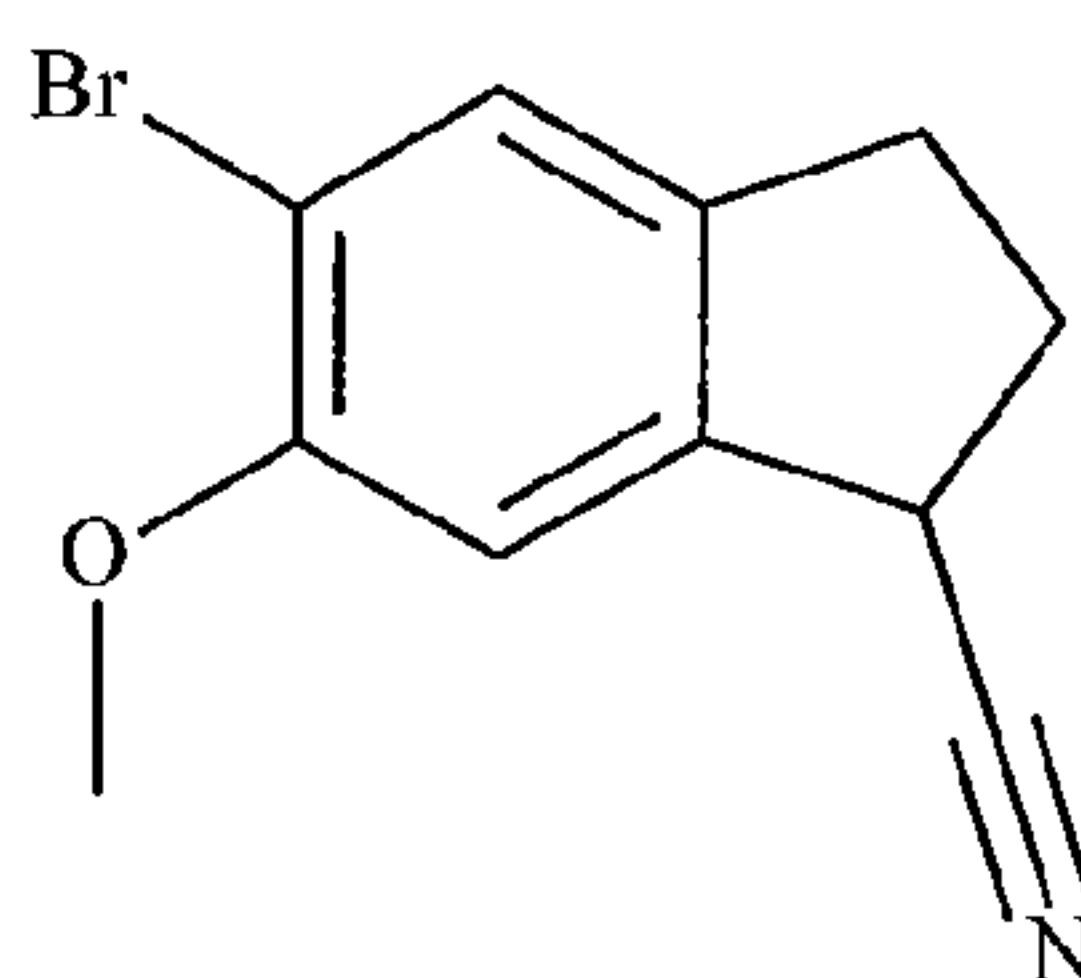
A un mélange de la 5-bromo-6-méthoxy-2,3-dihydro-1H-indén-1-one (10 g, 41mmoles) et de LiCN (0,27 g, 8,3mmoles) dans le THF (105 mL) est ajouté du (Et₂O)₂POCN (9,5 mL, 62mmoles). Le mélange est agité à température ambiante pendant 5 heures, puis concentré sous vide. Le résidu est repris par de l'AcOEt, lavé par de l'eau puis par une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le résidu est repris par du toluène (100 mL) puis traité par du BF₃.OEt₂ (10,2 mL, 82,96 mmoles) pendant 5 heures. Le milieu est lavé par de l'eau puis par une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis concentrée sous vide. L'intermédiaire **83** (5-bromo-6-méthoxy-3H-indène-1-carbonitrile) ainsi obtenu (11,9 g) est utilisé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire. Une solution de **83** (10 g, 41 mmoles) dans du THF (70 mL) est ajouté en 10 minutes sur un mélange de NaBH₄ (4,7 g, 124 mmoles) dans du THF (100 mL), cette addition est exothermique (T_{max} 48°C). Le mélange est chauffé à 50°C pendant 2 heures 30, puis refroidi vers 0°C. Une solution d'HCl 4N (30 mL) est ajoutée, puis de l'Et₂O (250 mL) et de l'eau (50 mL). La phase organique est extraite, séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par

-62-

chromatographie sur de la silice (éluant CH₂Cl₂/cyclohexane 50/50). L'intermédiaire **84** (3 g) est obtenu sous forme d'un solide jaune.

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)

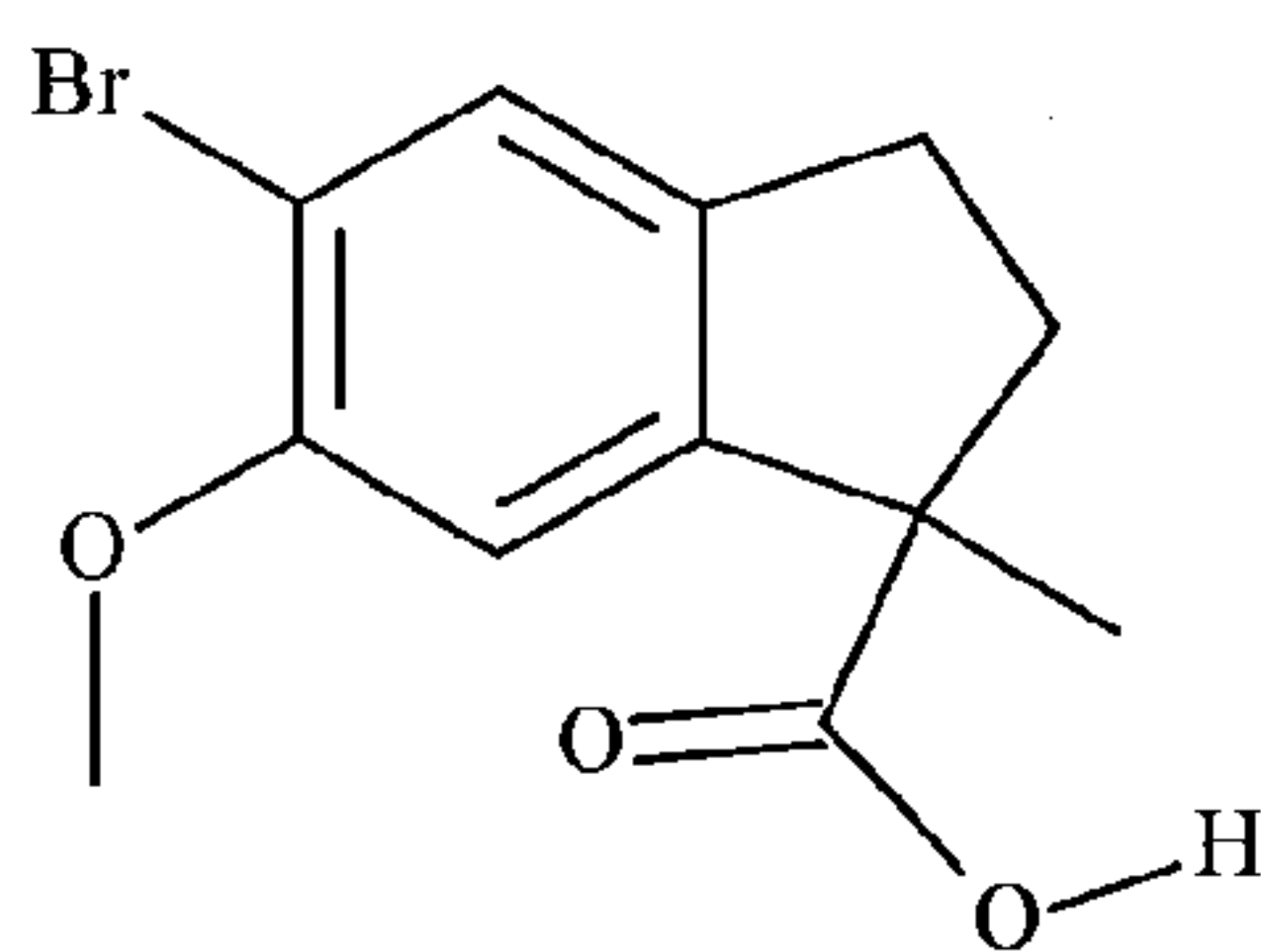
5 **IR (cm⁻¹)** : 2238

**84**

Intermédiaire 86 :

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

RMN 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**

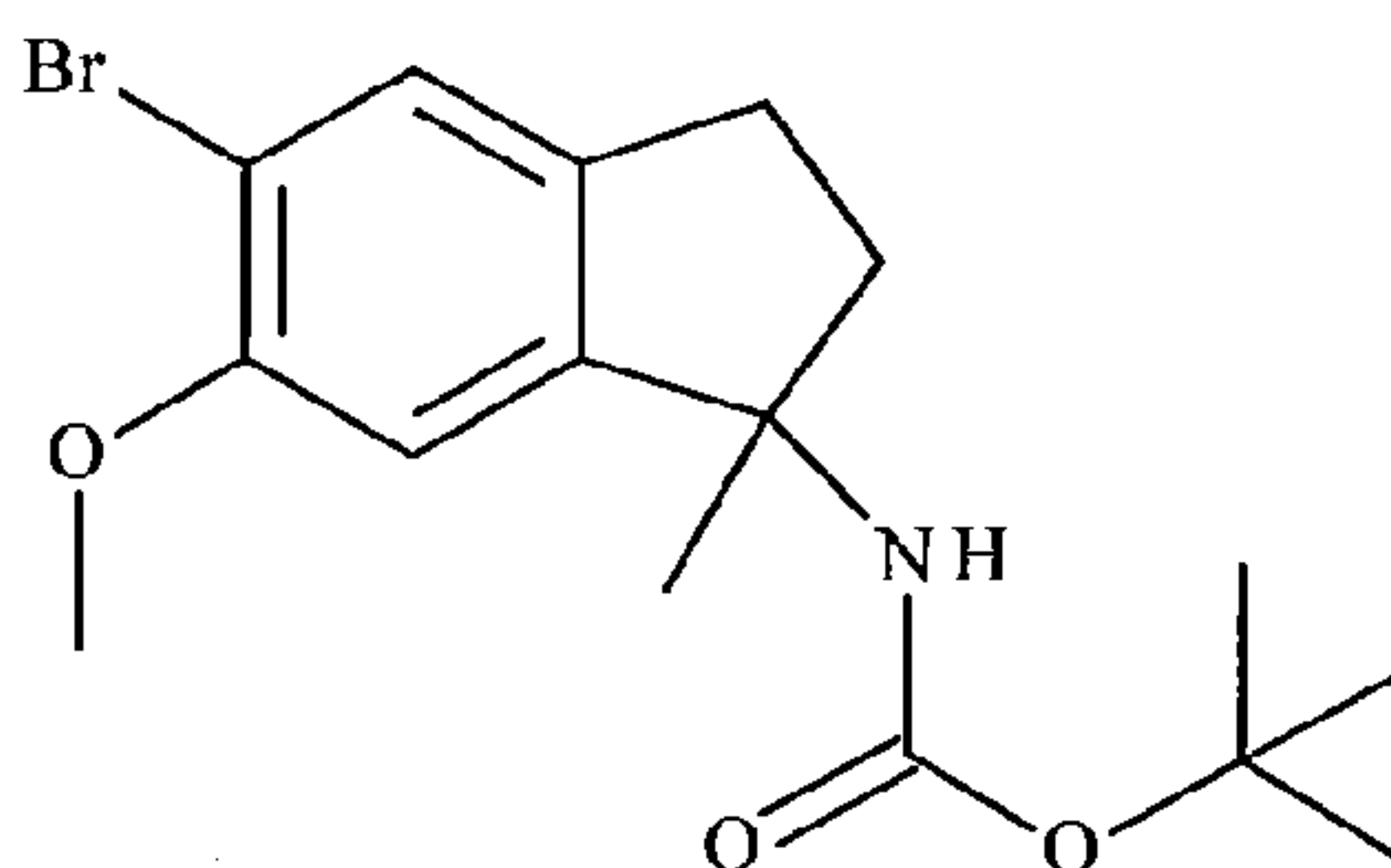
15 **Intermédiaire 87 :**

A une solution de *t*BuOH (18,3 mL) et de Boc₂O (1,56 g, 7,1 mmoles) préalablement chauffée 2 heures à 90°C puis ramenée à température ambiante sont ajoutés successivement l'intermédiaire **86** (2,31 g, 8 mmoles), de la NEt₃ (1,13 mL, 8 mmoles) et du PhO₂PON₃ (1,75 mL). Le mélange est chauffé à 90°C pendant 3 jours puis il est concentré sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (éluant CH₂Cl₂ 100%) pour donner l'intermédiaire **87** (1,5 g).

-63-

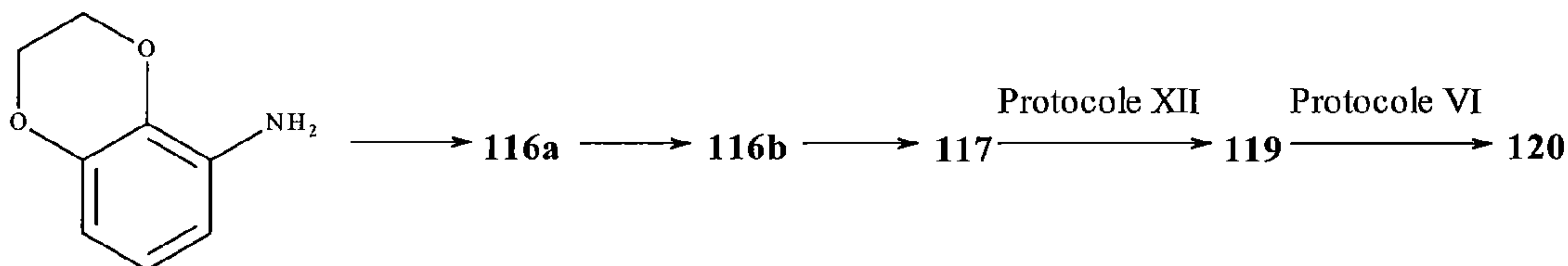
RMN ^1H (300 MHz ; DMSO- d_6) : δ 7,35 (s, 1H) ; 7,00 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,30 (s large, 9H)

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

**87**

5

Intermédiaire 120 :

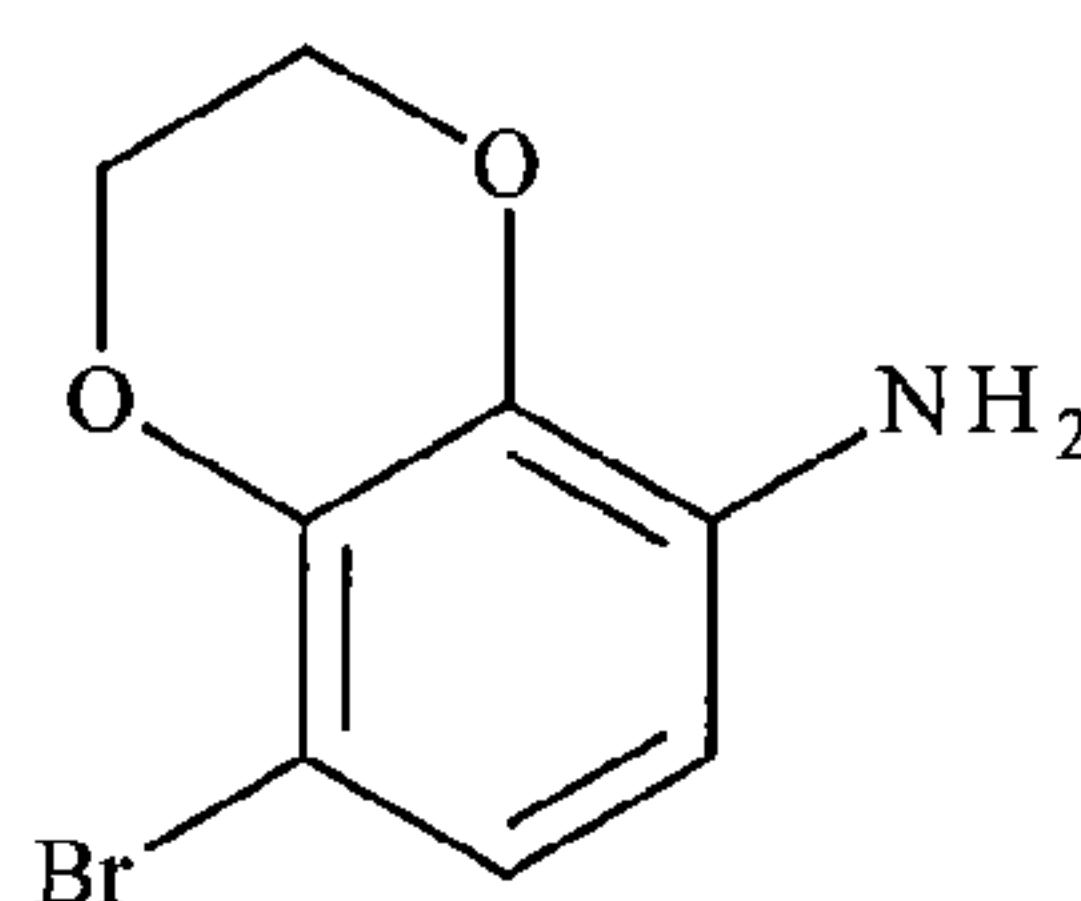


Intermédiaire 116a :

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

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

IR (cm^{-1}): 3480

**116a**

15

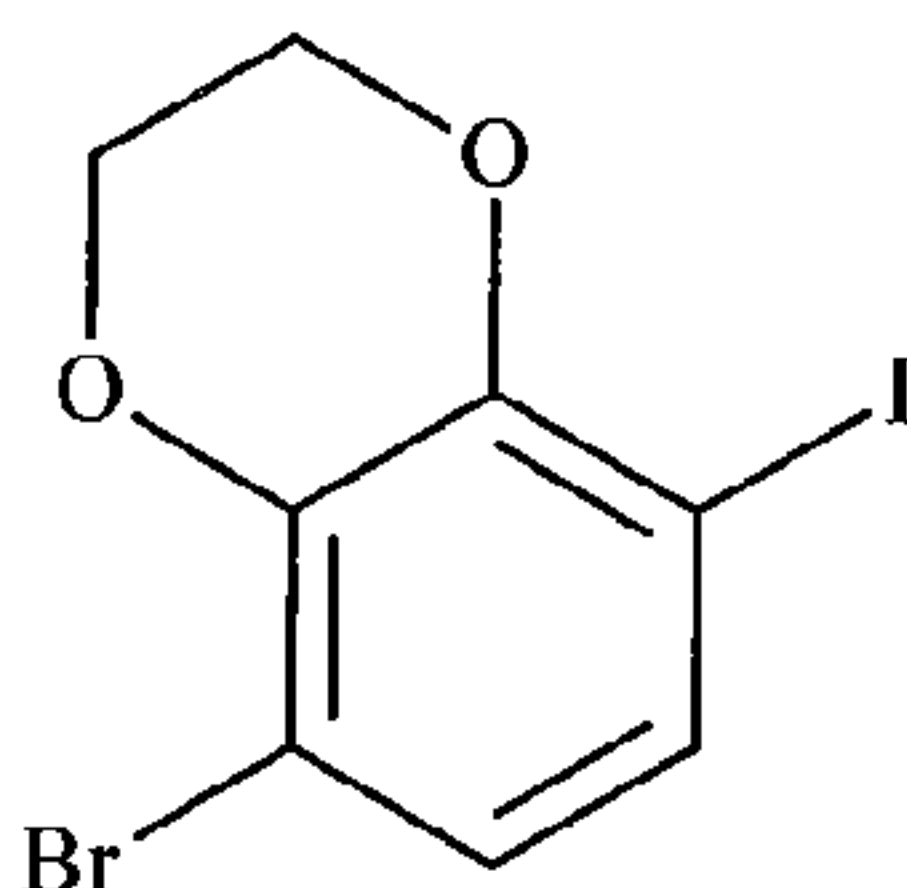
-64-

Intermédiaire 116b :

A un mélange de l'intermédiaire **116a** (7 g, 30 mmoles) dans de l'eau (20 mL) est ajouté du HCl_{cc} (20 mL), le mélange résultant est refroidi à 0°C et une solution de NaNO₂ (2,2 g) dans de l'eau (10 mL) est ajoutée. Le milieu est agité 1h30 à 0°C, puis une solution aqueuse de KI (5 g dans 7 mL) est ajoutée, l'ensemble est chauffé progressivement à 90°C. Après retour à température ambiante, le milieu est versé sur de la glace, le précipité formé est solubilisé dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée par une solution de thiosulfate de sodium 0,1N, séchée sur MgSO₄, puis évaporée sous vide. L'intermédiaire **116b** est obtenu sous forme d'un solide marron (7 g) (qui peut être chromatographié sur gel de silice (cyclohexane/chlorure de méthylène 80/20 à 0/100)).

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 7,25 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,40 (s, 4H)

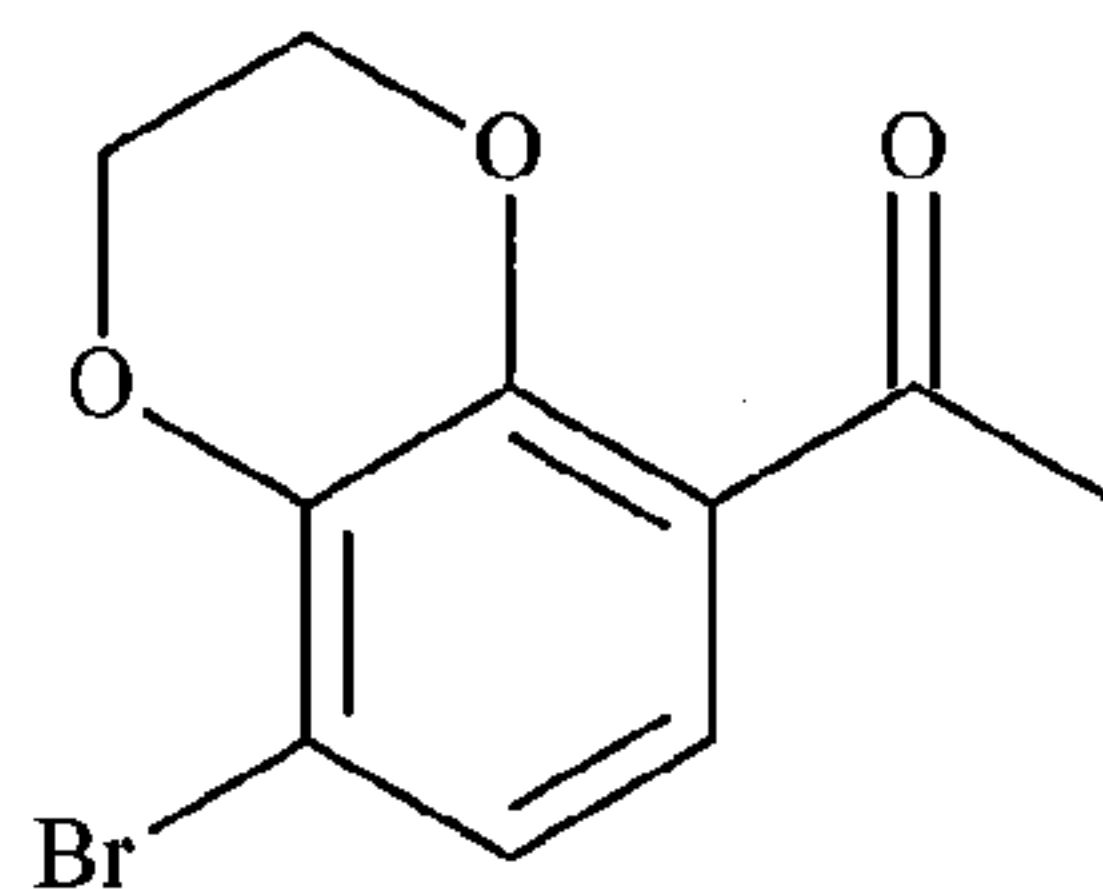
IR (cm⁻¹): 1734



-65-

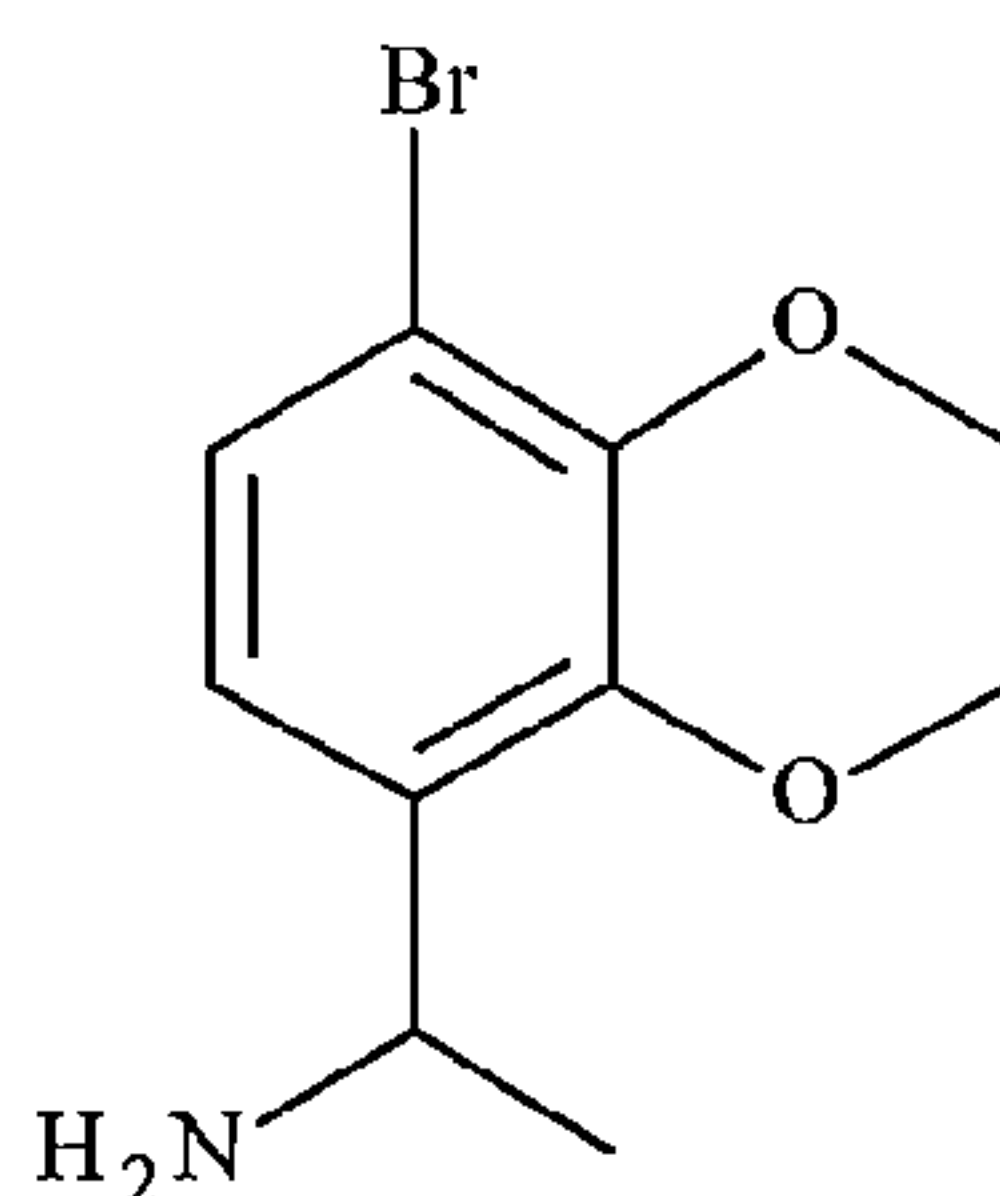
RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 7,2-7,1 (2d, 2H), 4,40 (s, 4H), 2,55 (s, 3H); 7,25 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,40 (s, 4H)

IR (cm^{-1}): 1664

**117****Intermédiaire 119 :**

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

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

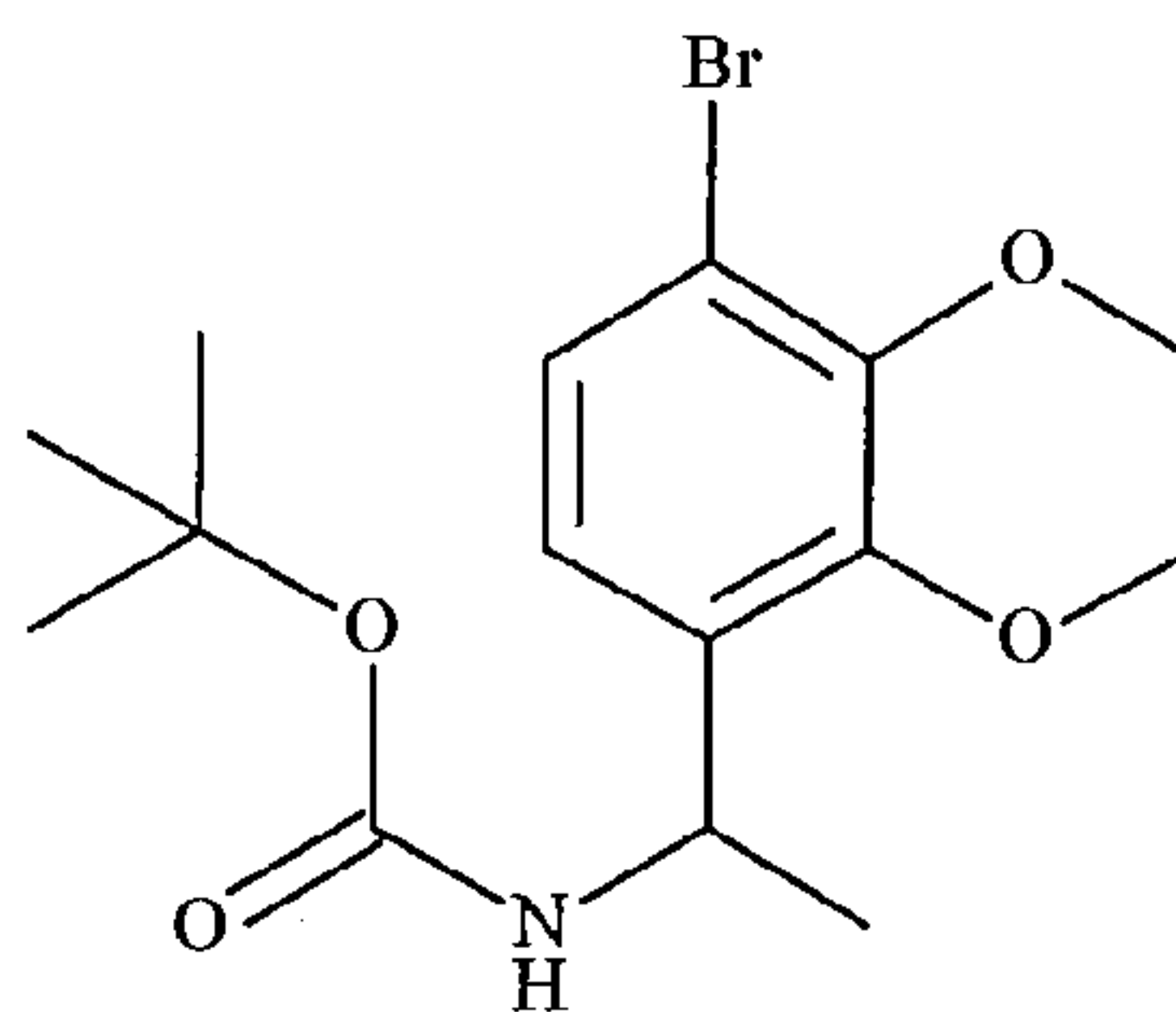
**119****Intermédiaire 120 :**

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

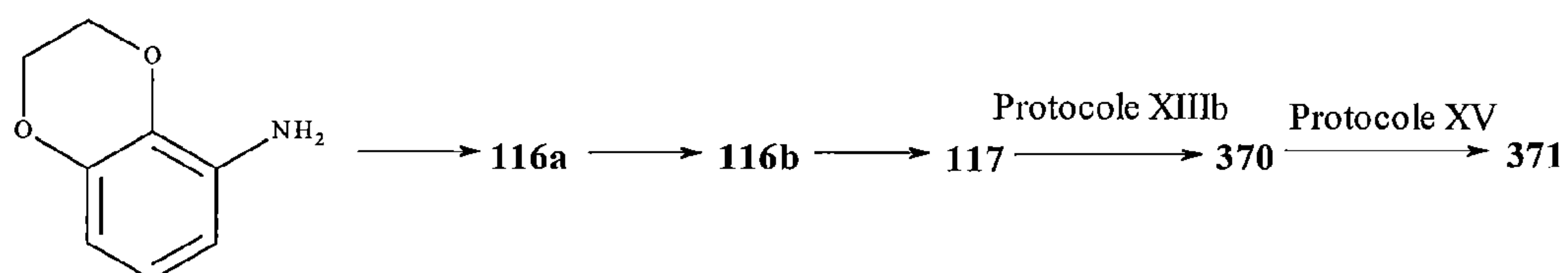
RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 7,33 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 1,35 (s, 9H), 1,20 (d, 3H)

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

-66-



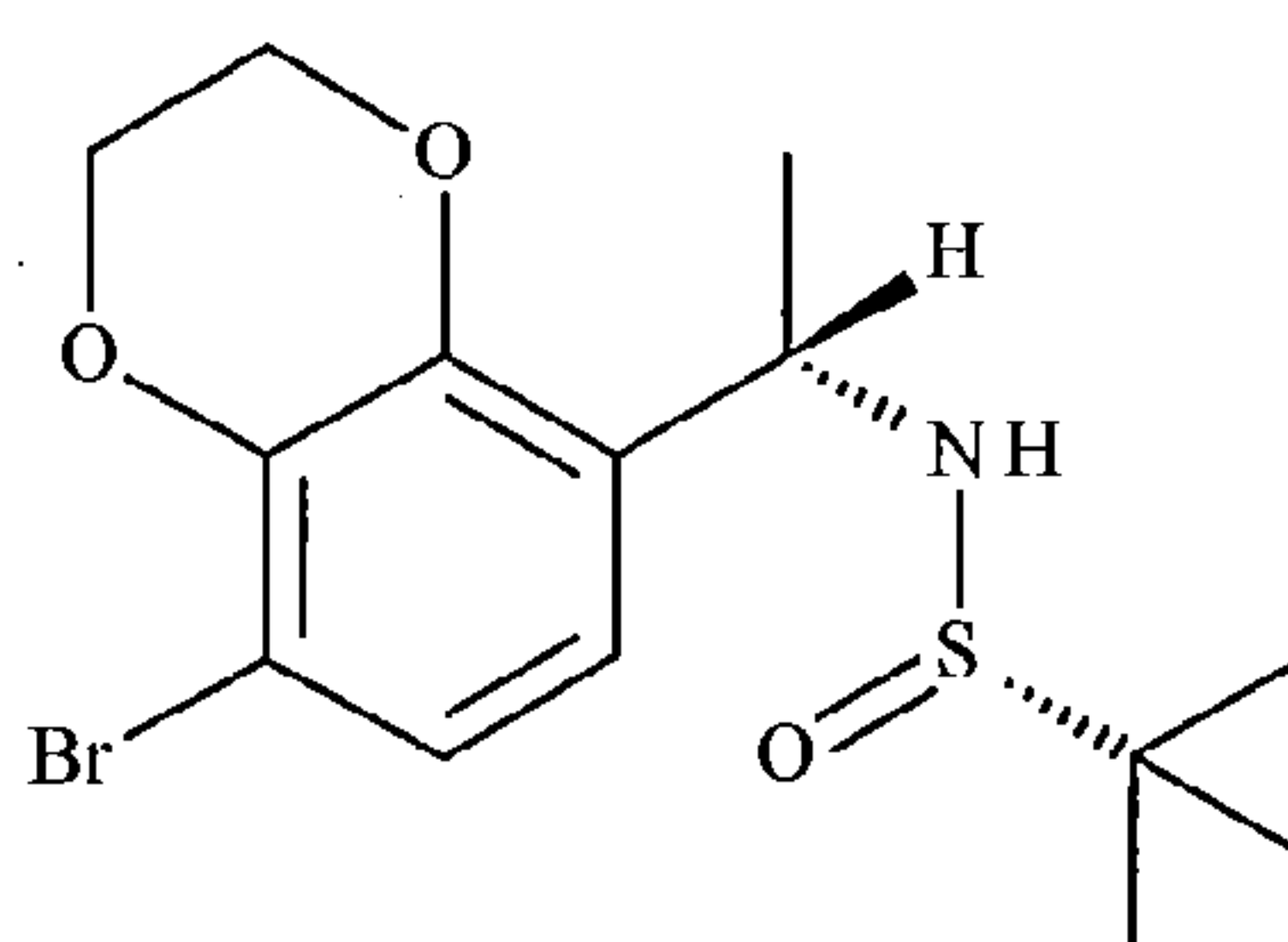
120

Intermédiaire 371 :**5 Intermédiaire 370 :**

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

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)

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



370

Intermédiaire 371 :

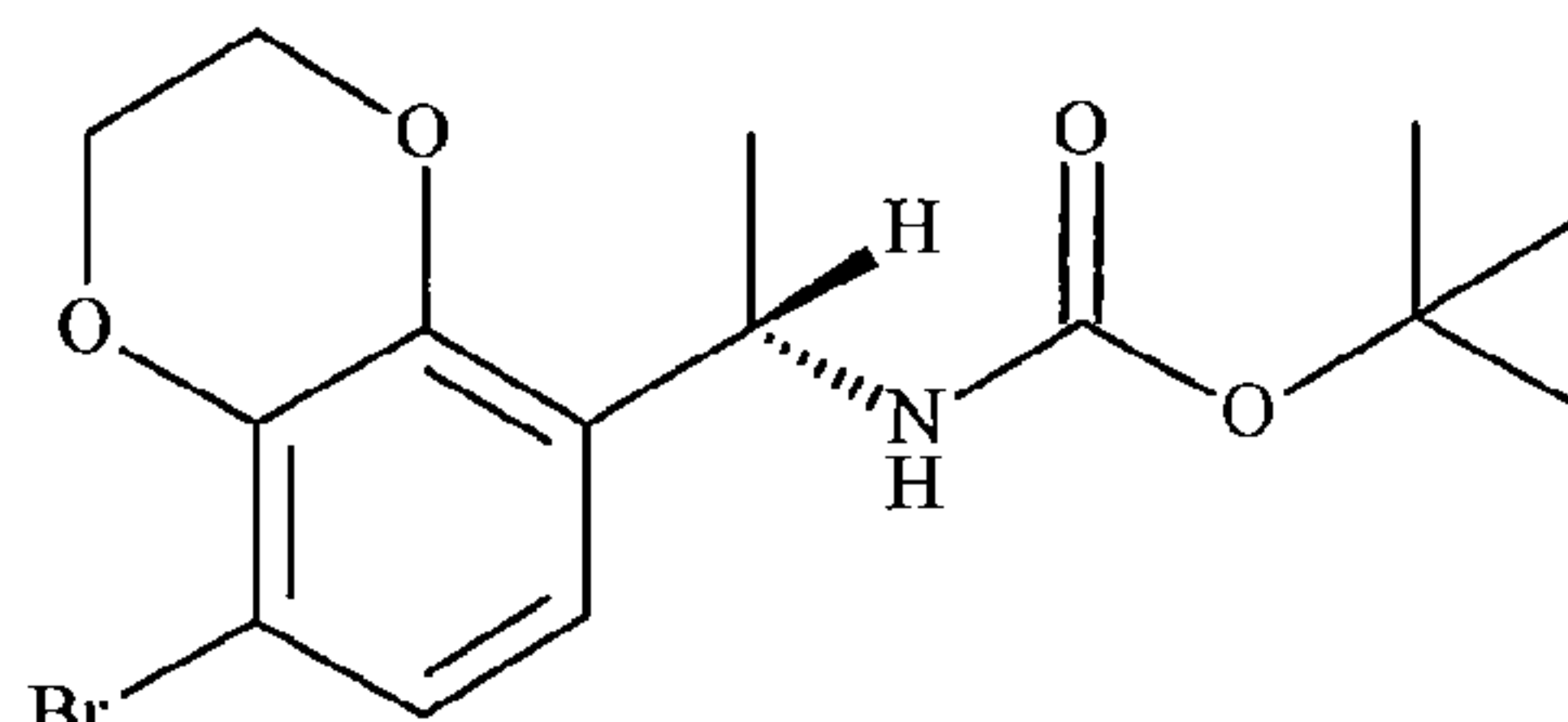
Obtenu à partir de l'intermédiaire 370 selon le **protocole XV**

-67-

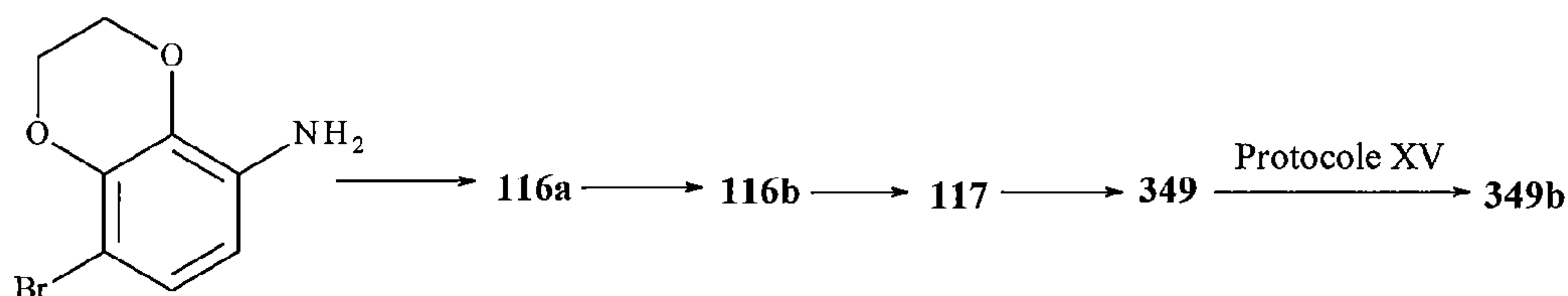
RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 7,35 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,33 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,21 (d, 3H)

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

Excès énantiomérique > 99%

**371**

Intermédiaire 349b :



Intermédiaire 349 :

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

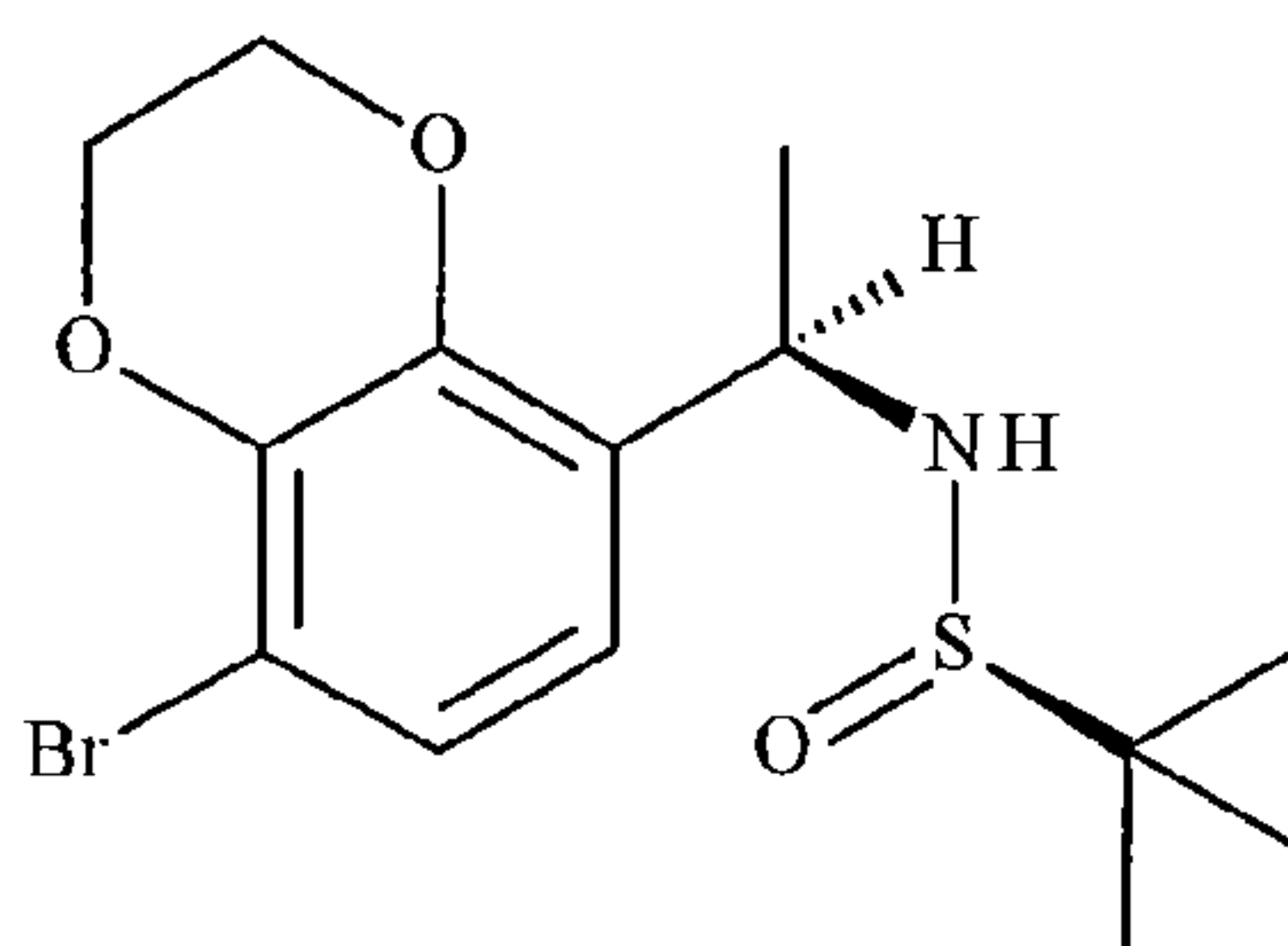
-68-

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

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

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

5 Pureté diastéréoisomérique : de>99%

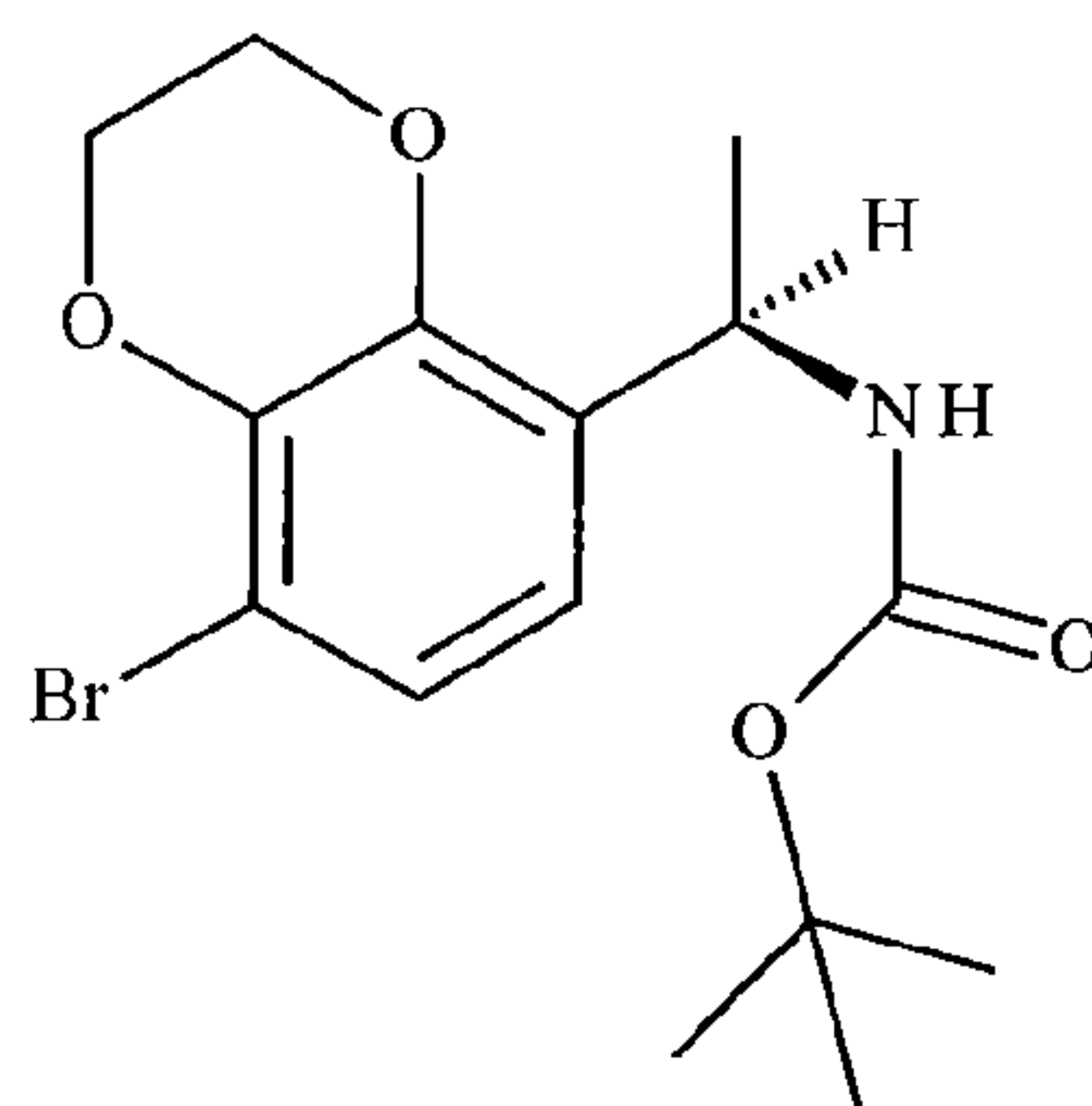
**349**

Intermédiaire 349b :

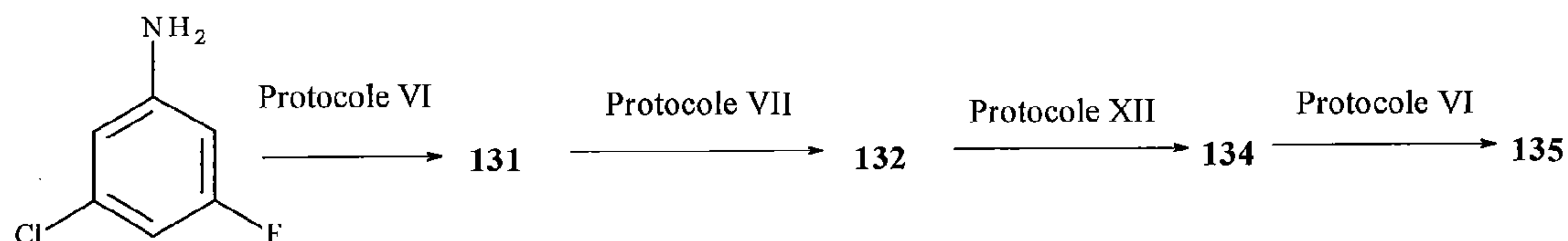
Obtenu à partir de l'intermédiaire **349** selon le **protocole XV**

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

Excès énantiomérique > 99%

**349b**

-69-

Intermédiaire 135 :**Intermédiaire 131****4-bromo-3-chloro-5-fluoroaniline**

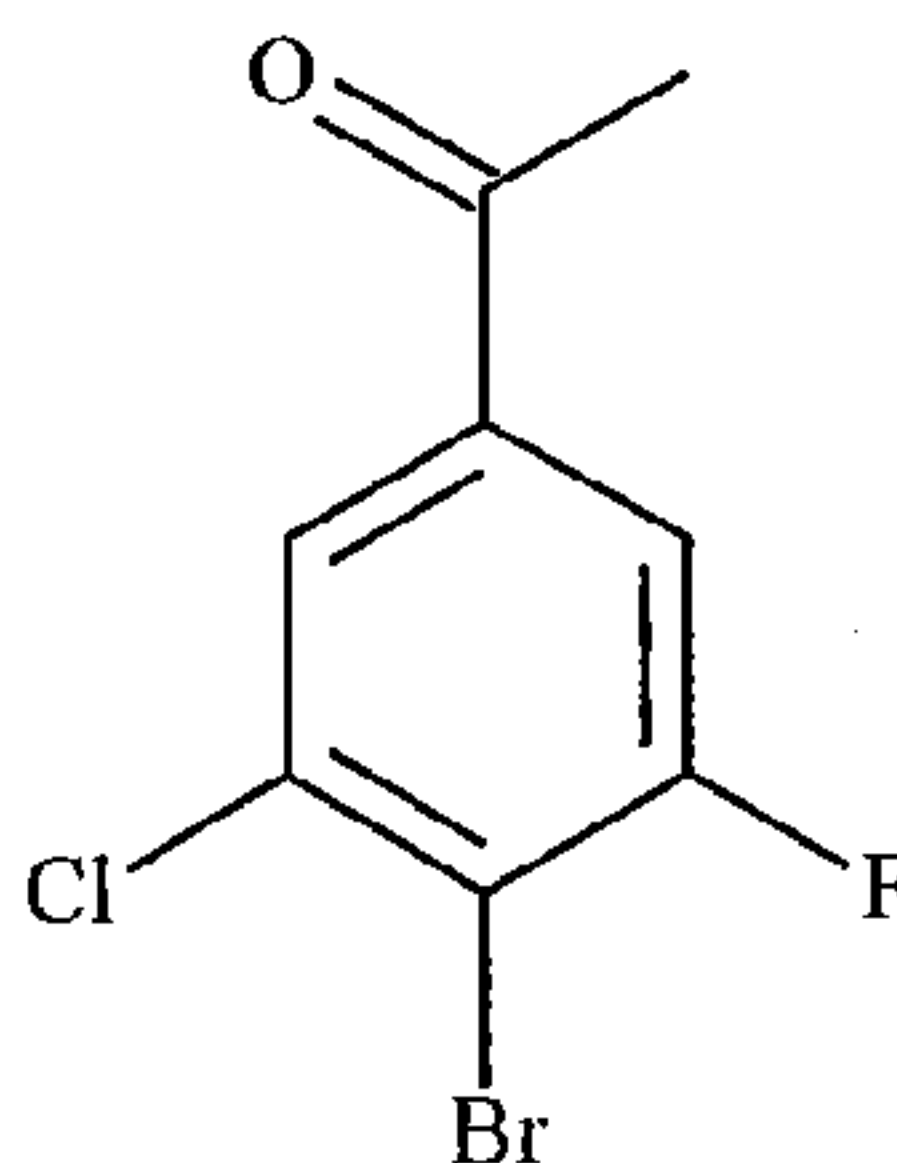
- 5 Obtenu par bromation de la 3-chloro-5-fluoroaniline commerciale selon le protocole décrit pour l'intermédiaire 67(protocolo VI)

Intermédiaire 132 :

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

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

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

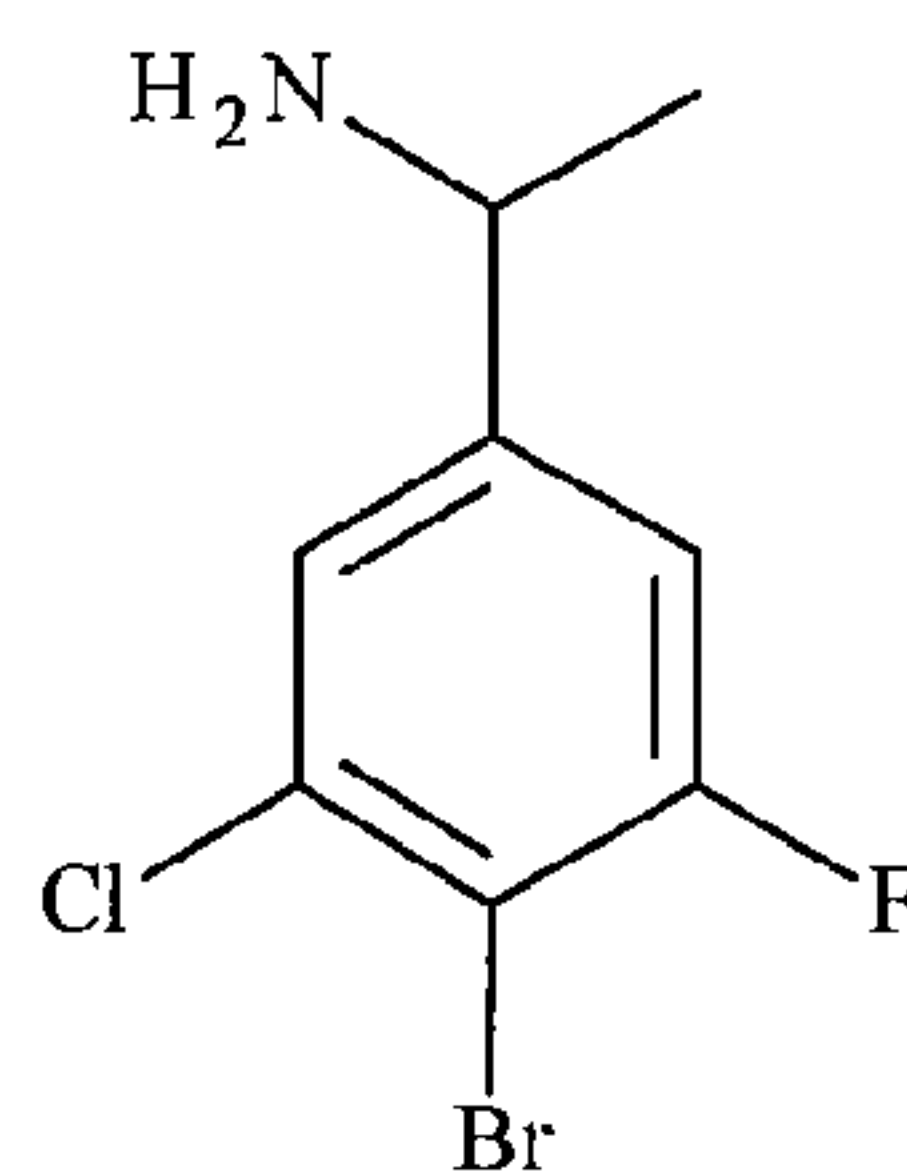
**132****Intermédiaire 134 :**

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

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

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

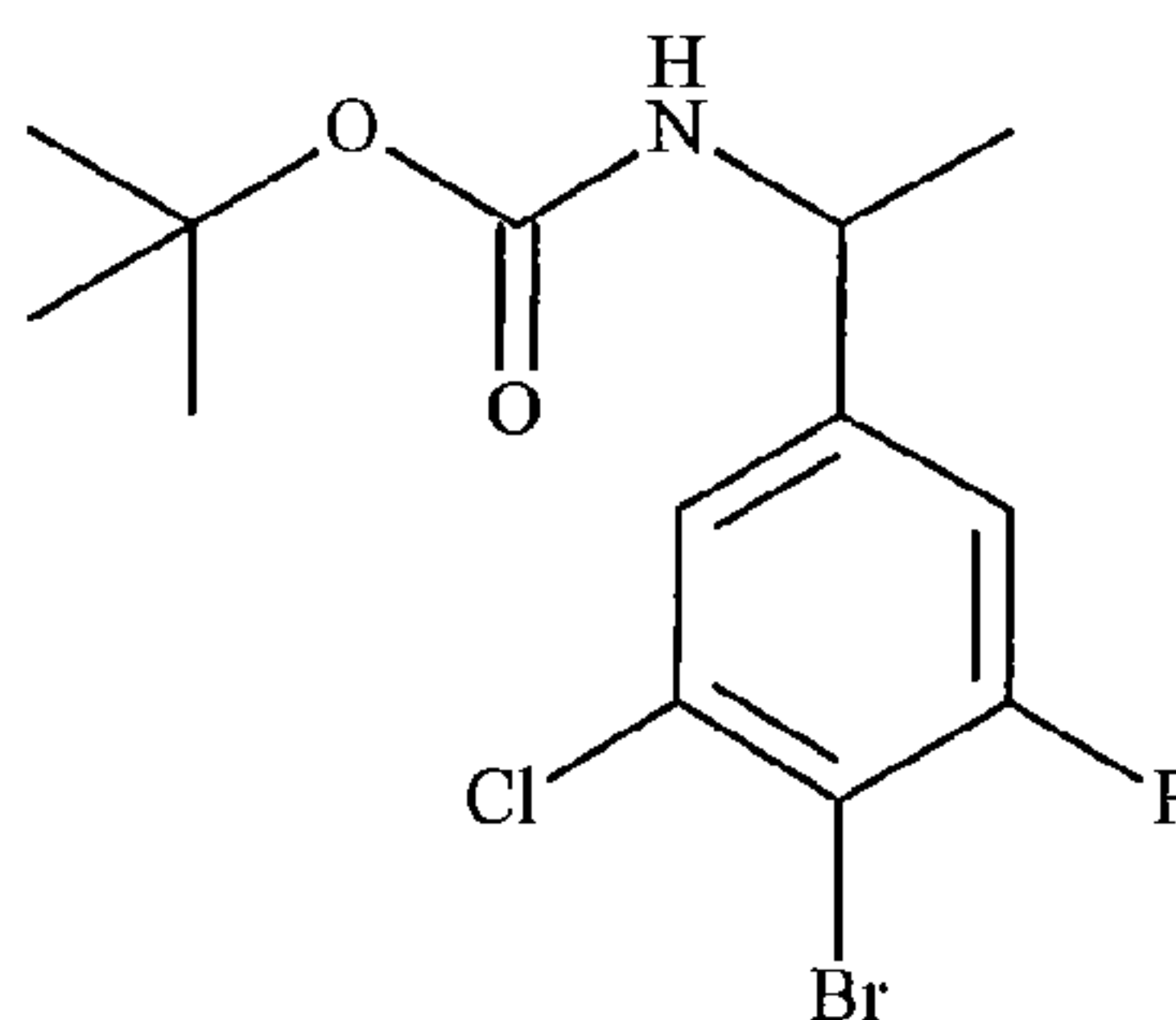
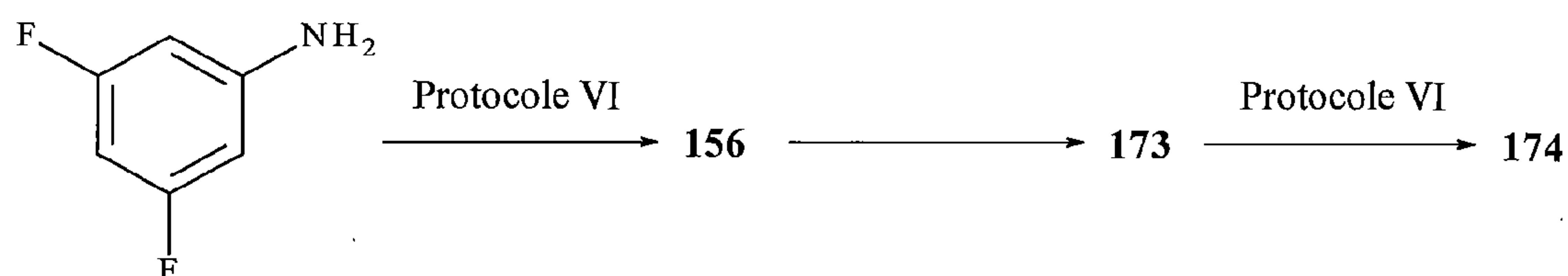
-70-

**134****Intermédiaire 135 :**

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

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

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

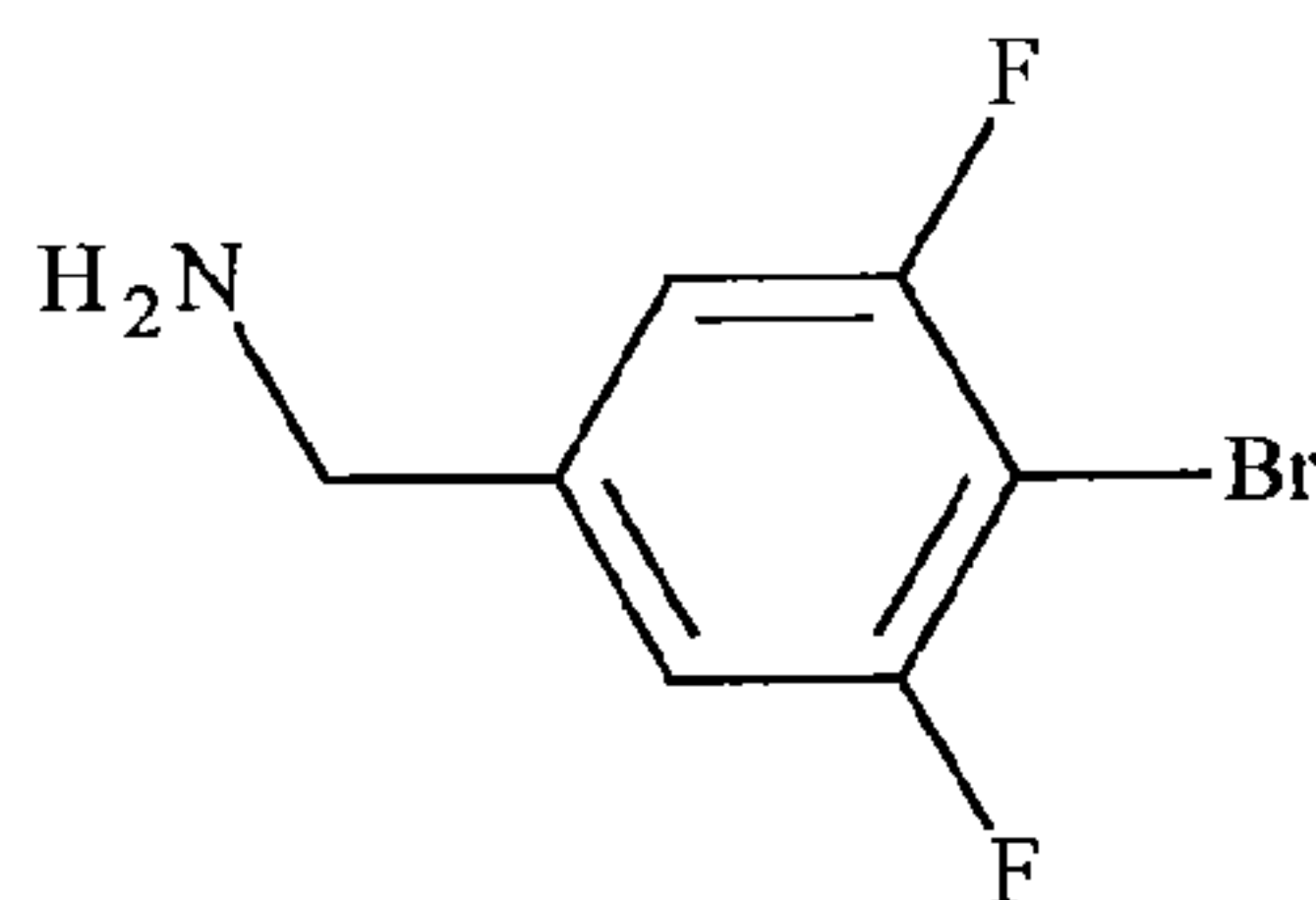
**135****Intermédiaire 174 :****Intermédiaire 173 :**

L'intermédiaire **173** a été préparé par réduction au $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ de l'intermédiaire **156** (4-bromo-3,5-difluorobenzonitrile).

-71-

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

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

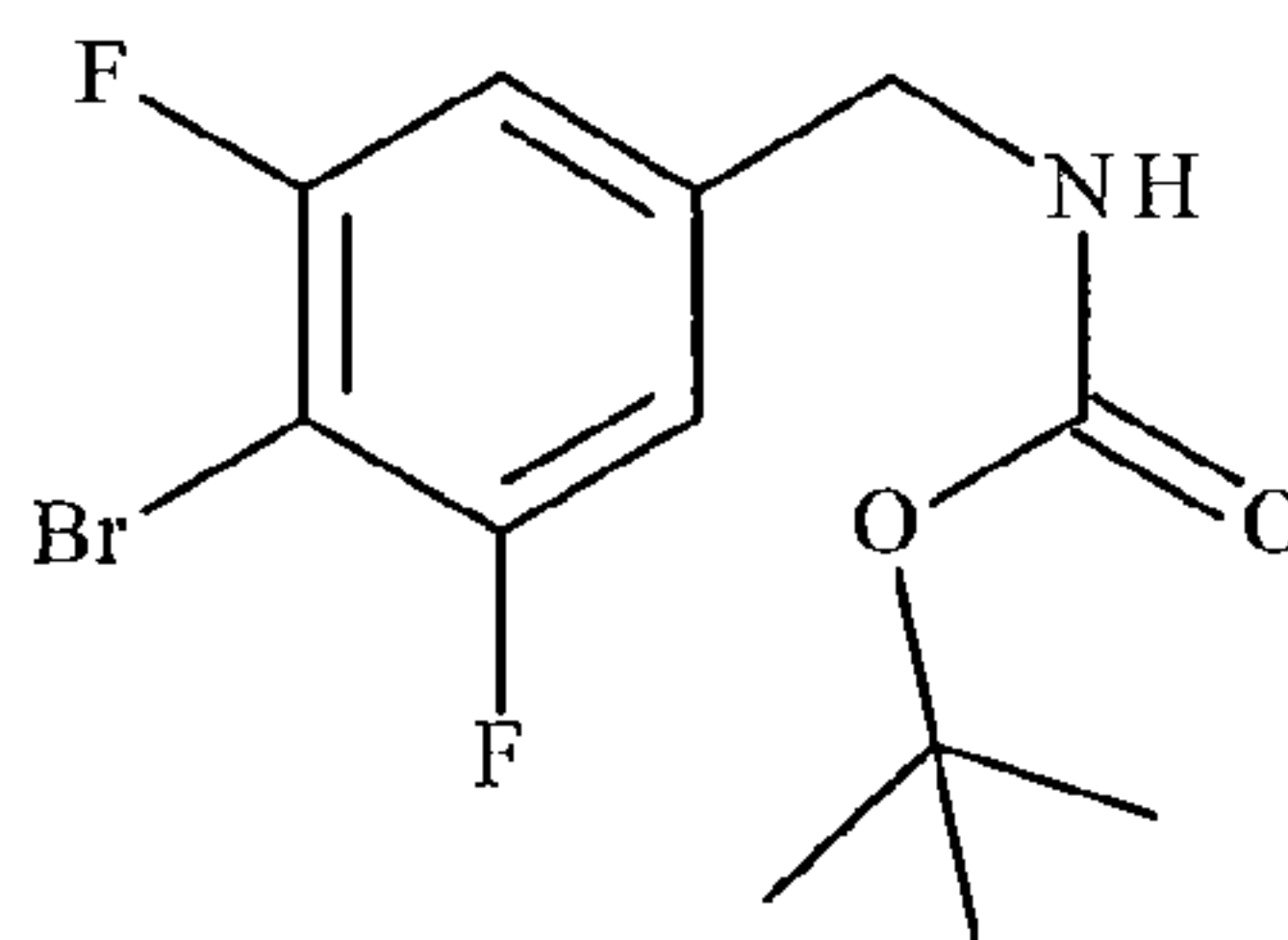
**173**

5 Intermédiaire 174 :

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

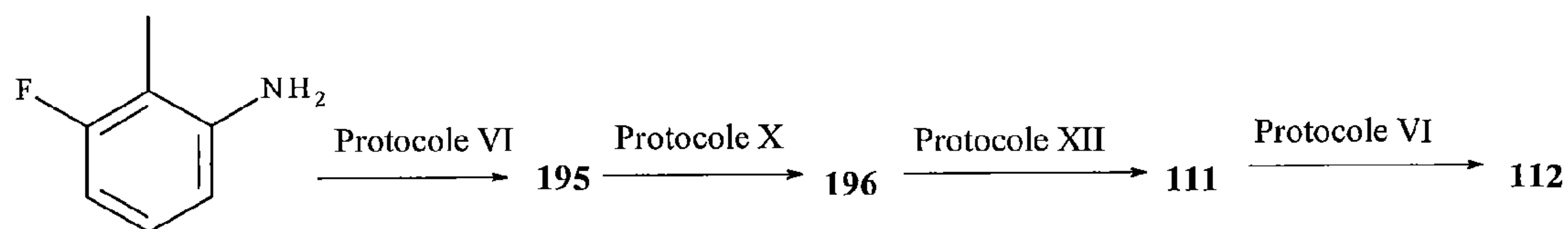
RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6): δ 7,50 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 4,10 (d, 2H), 1,40 (s, 9H)

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

**174**

10

Intermédiaire 112 :



-72-

Intermédiaire 195 :**1-bromo-2-fluoro-4-iodo-3-méthylbenzène**

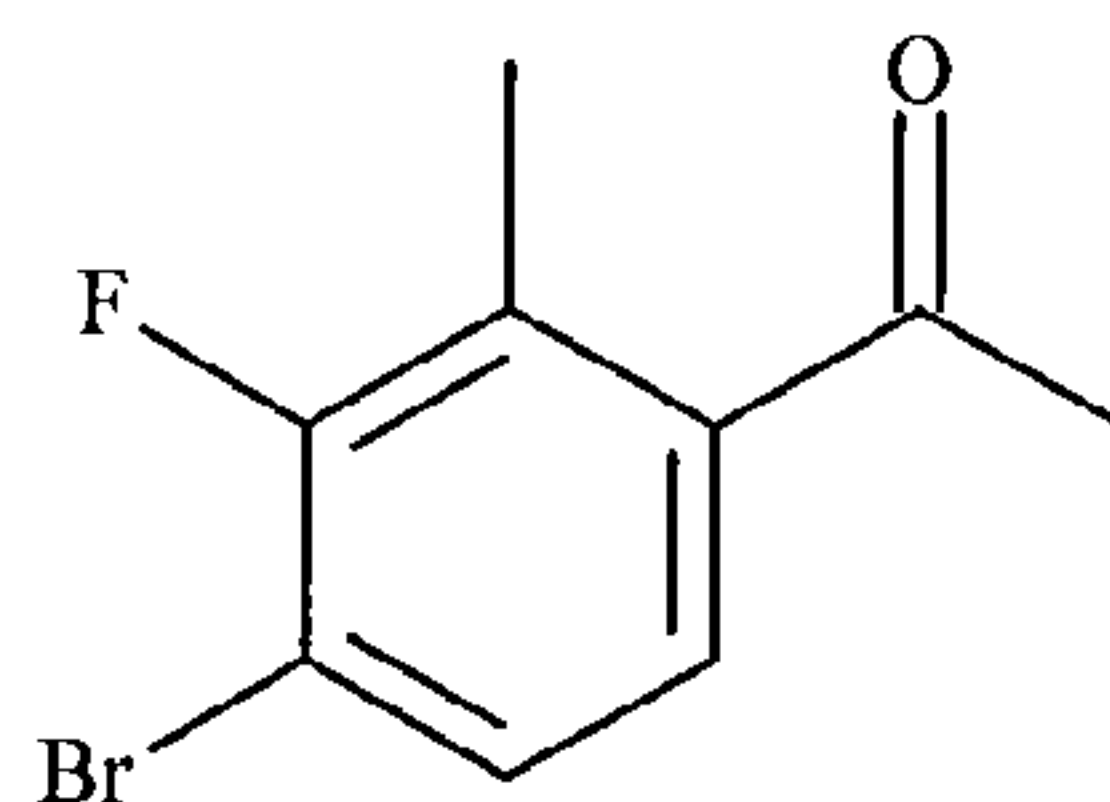
Obtenu à partir de la 3-fluoro-2-méthylaniline commerciale selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **155** (protocole VI)

5 **Intermédiaire 196 :**

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

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

IR (cm⁻¹) : 1684



10

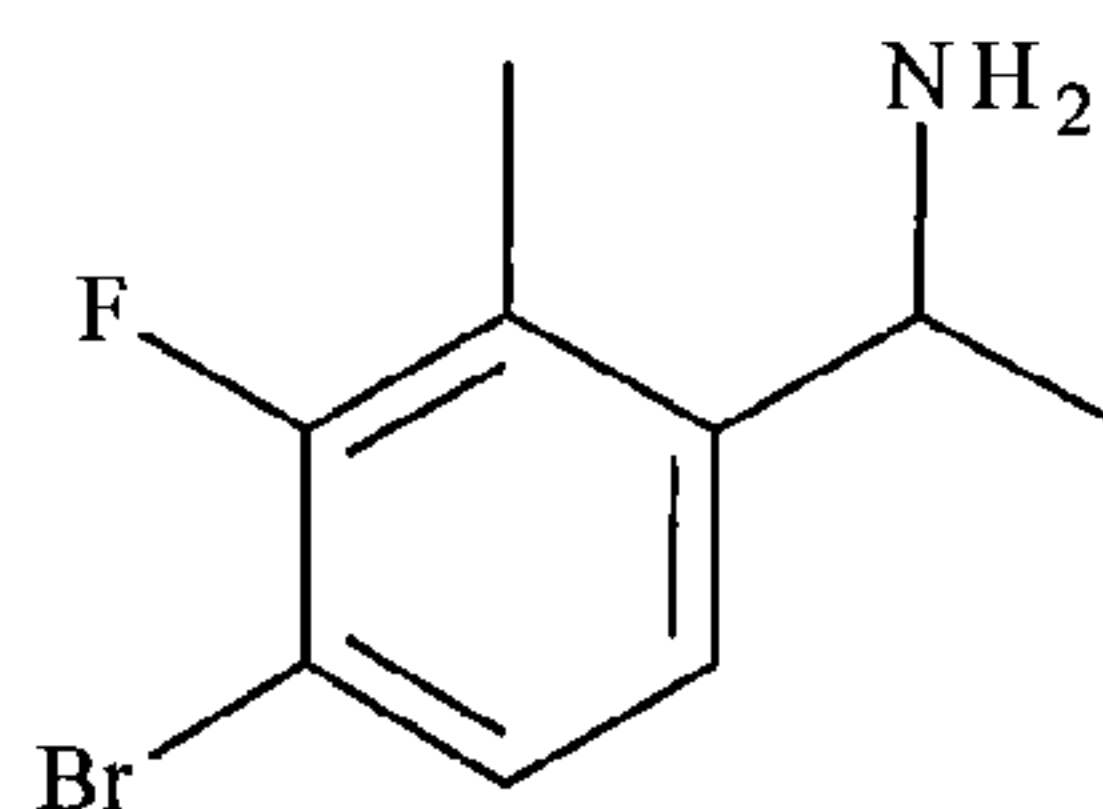
196**Intermédiaire 111 :**

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

RMN ¹H (400MHz ; 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)

15

IR (cm⁻¹): 3750, 2900

**111****Intermédiaire 112 :**

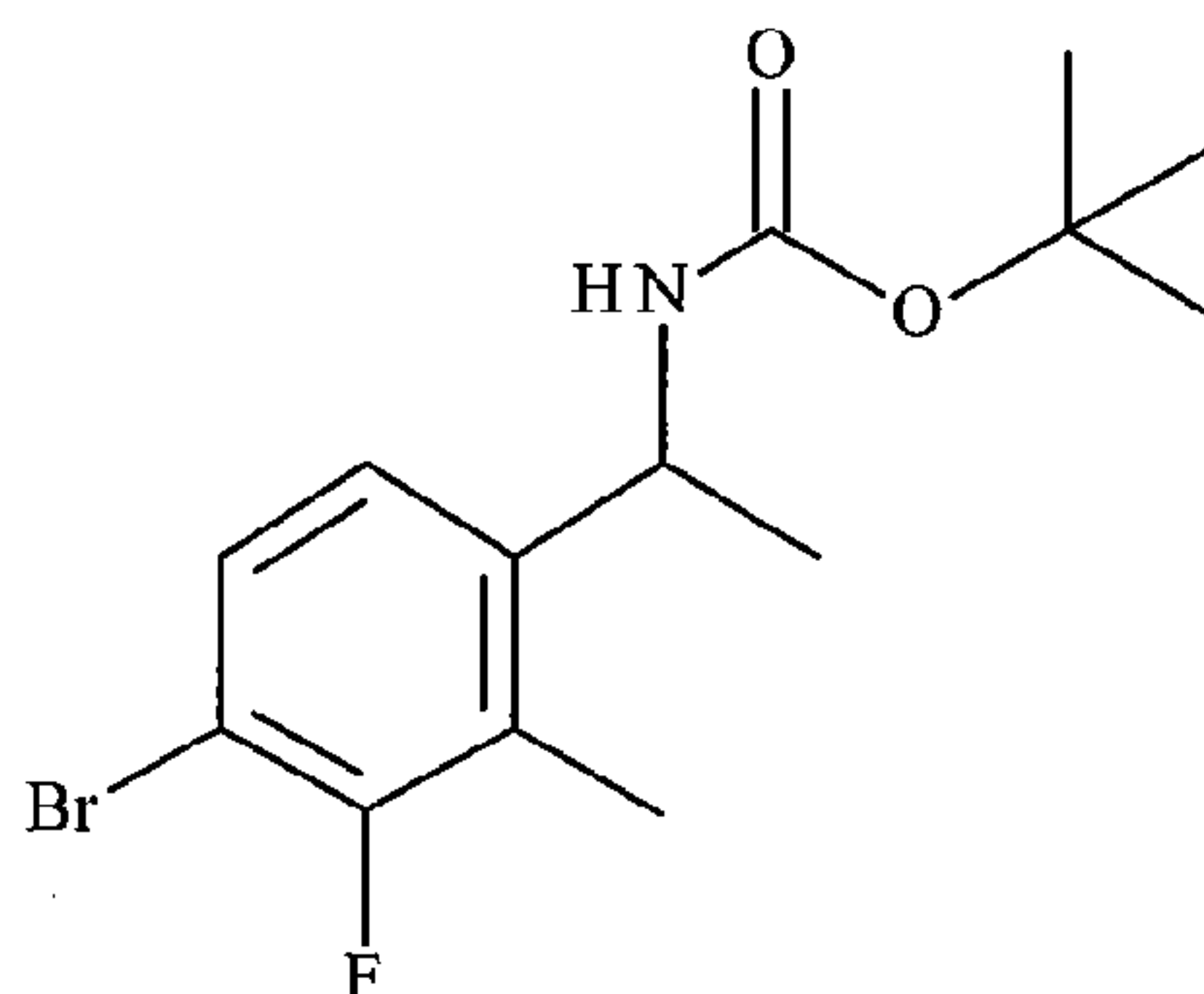
Obtenu par protection de l'intermédiaire **111** selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **158** (protocole VI)

20

-73-

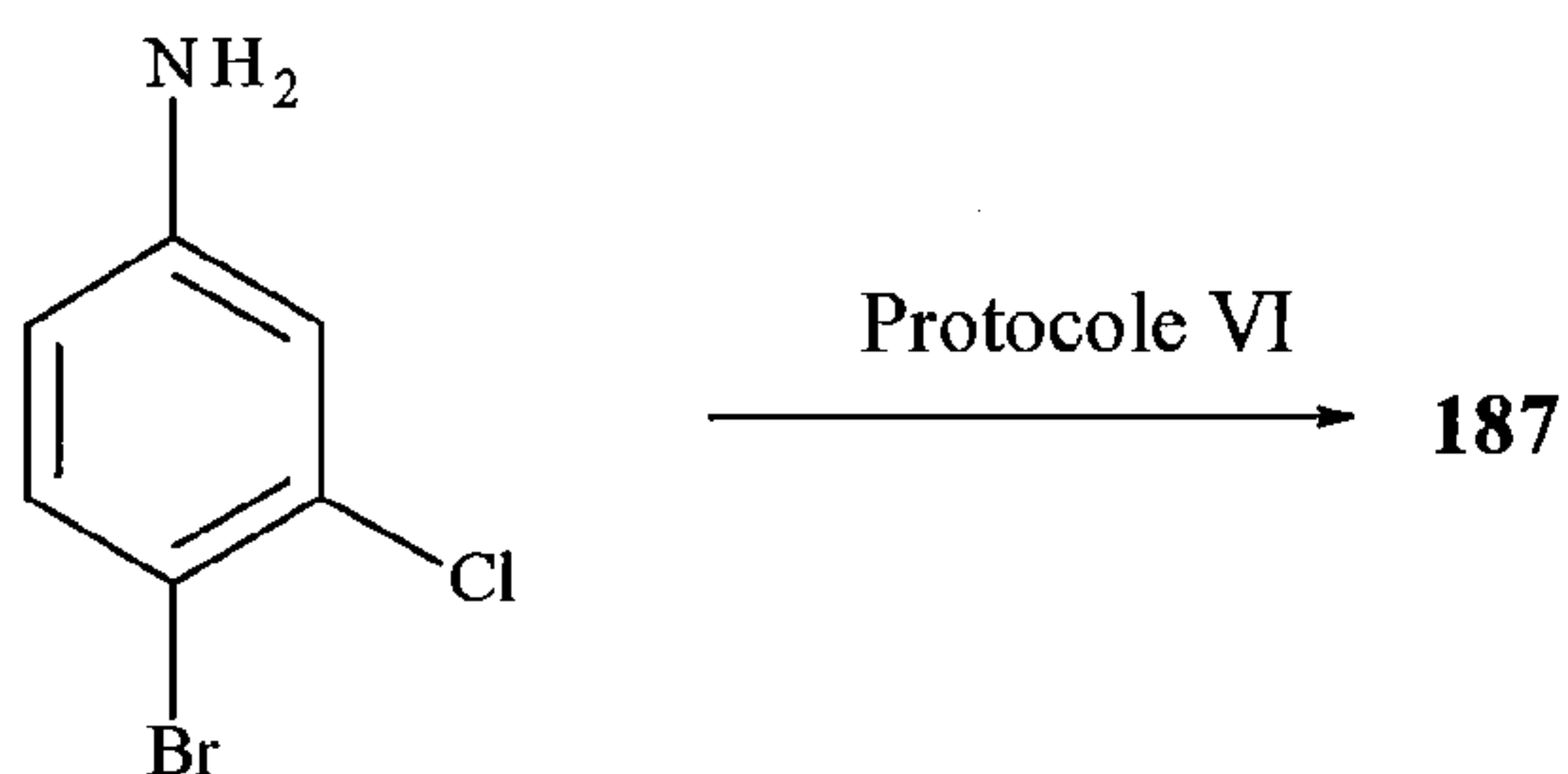
RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6): δ 7,50 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,75 (quint, 1H), 2,25 (m, 3H), 1,35 (m, 9H), 1,25 (d, 3H)

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

**112**

5

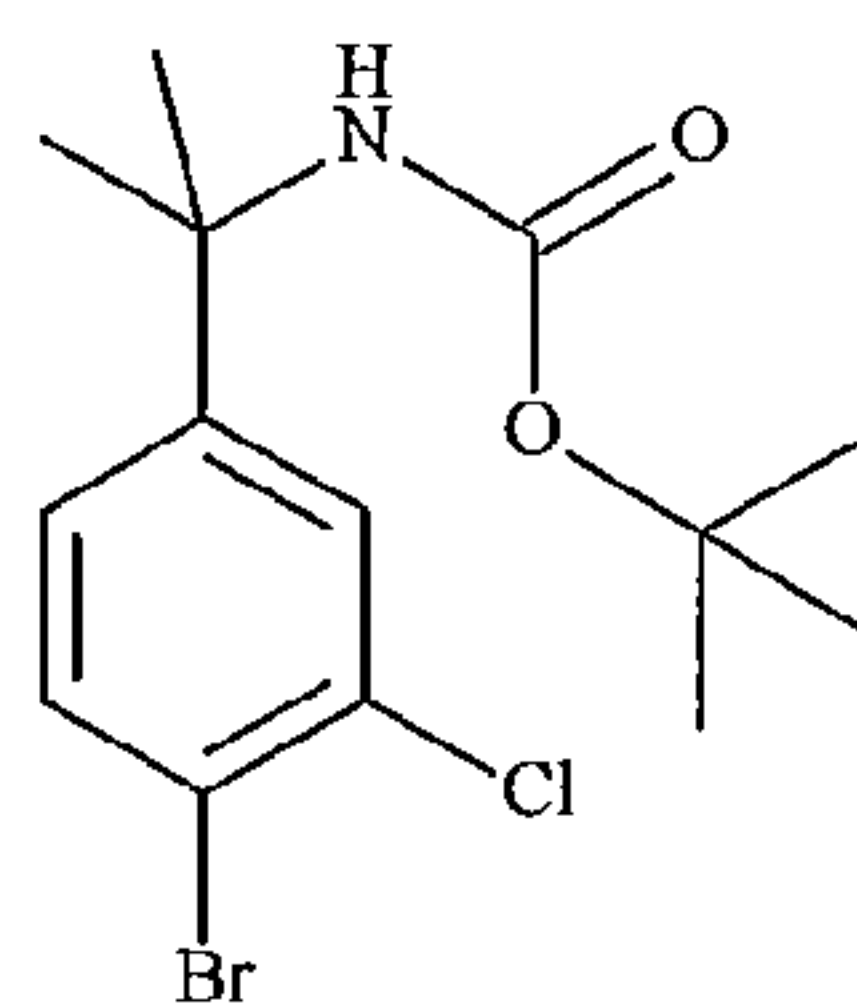
Intermédiaire 187 :



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

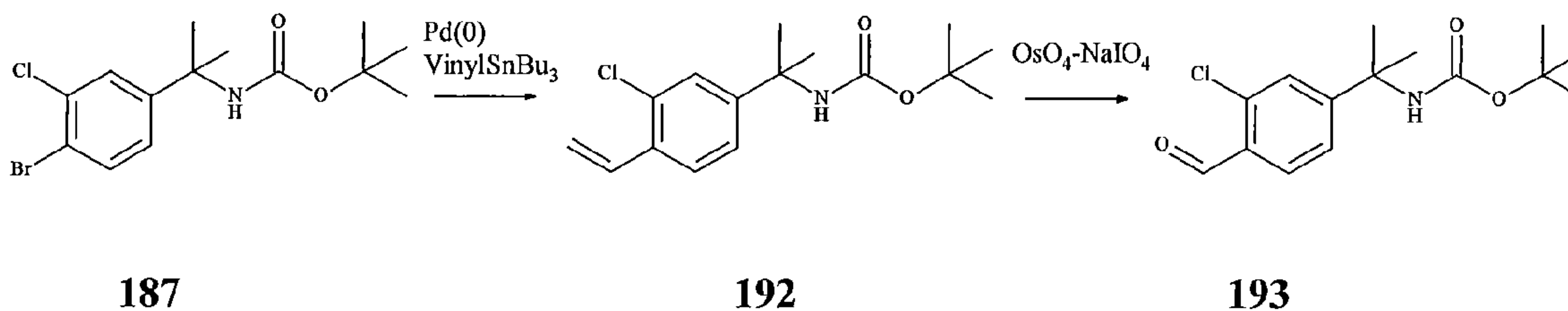
RMN ^1H (400 MHz ; DMSO- d_6) : δ 7,70 (d, 1H) ; 7,50 (d, 1H) ; 7,30 (s, 1H) ; 7,20 (dd, 1H) ; 1,45 (s, 6H) ; 1,30 (s, 9H)

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

**187**

10

-74-

Intermédiaire 193 :**Intermédiaire 192 :**

5 A une solution (dégazée à l'azote) de l'intermédiaire **187** (12 g, 34 mmoles) dans le DMF (240 mL) sont ajoutés du tri-butyl-vinyl étain (10 mL, 34 mmoles) et du Pd(PPh₃)₄ (2,47 g). Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 20h. Après retour à température ambiante, le mélange est traité par une solution aqueuse à 10% de KF, les sels résultants sont filtrés, le filtrat est extrait par de l'acetate d'éthyle. La phase organique est lavée par

10 une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant CH₂Cl₂ (100%)). L'intermédiaire **192** (4,7 g) est obtenu sous forme d'un solide jaune.

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)

15 **IR (cm⁻¹)** : 3327, 1689

Intermédiaire 193 :

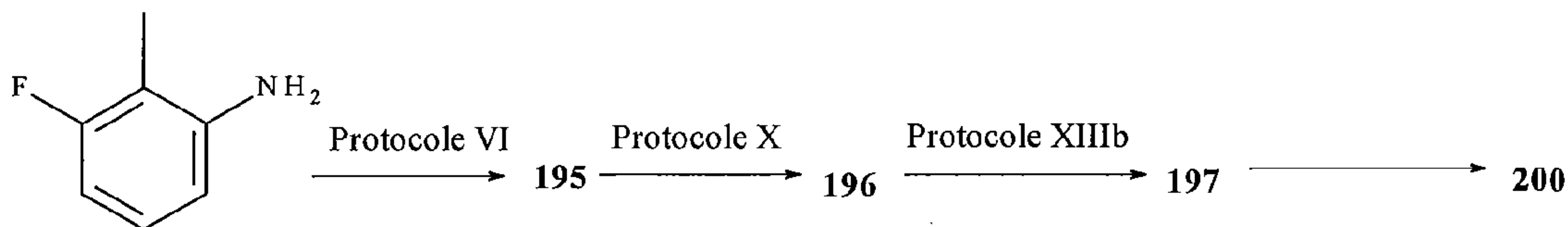
A un mélange de l'intermédiaire **192** (4,7 g, 15 mmoles) dans du dioxane (95 mL) et de l'eau (5 mL) sont ajoutés de l'OsO₄ (2,5% en poids dans le butanol) (3,2 g) de la 2,6-lutidine (3,7 g, 31 mmoles) et du NaIO₄ (13,6 g, 63 mmoles). Le mélange réactionnel est

20 agité 1h à température ambiante. Après ajout d'AcOEt et d'une solution de NaCl saturée, le solide est filtré, le filtrat est extrait par de l'acetate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution de NaCl saturée, séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice en utilisant un éluant CH₂Cl₂ (100). L'intermédiaire **193** (4,2 g) est obtenu sous forme d'une huile incolore.

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, 1688193

-75-

Intermédiaire 200 :**Intermédiaire 195 :****1-bromo-2-fluoro-4-iodo-3-méthylbenzène**

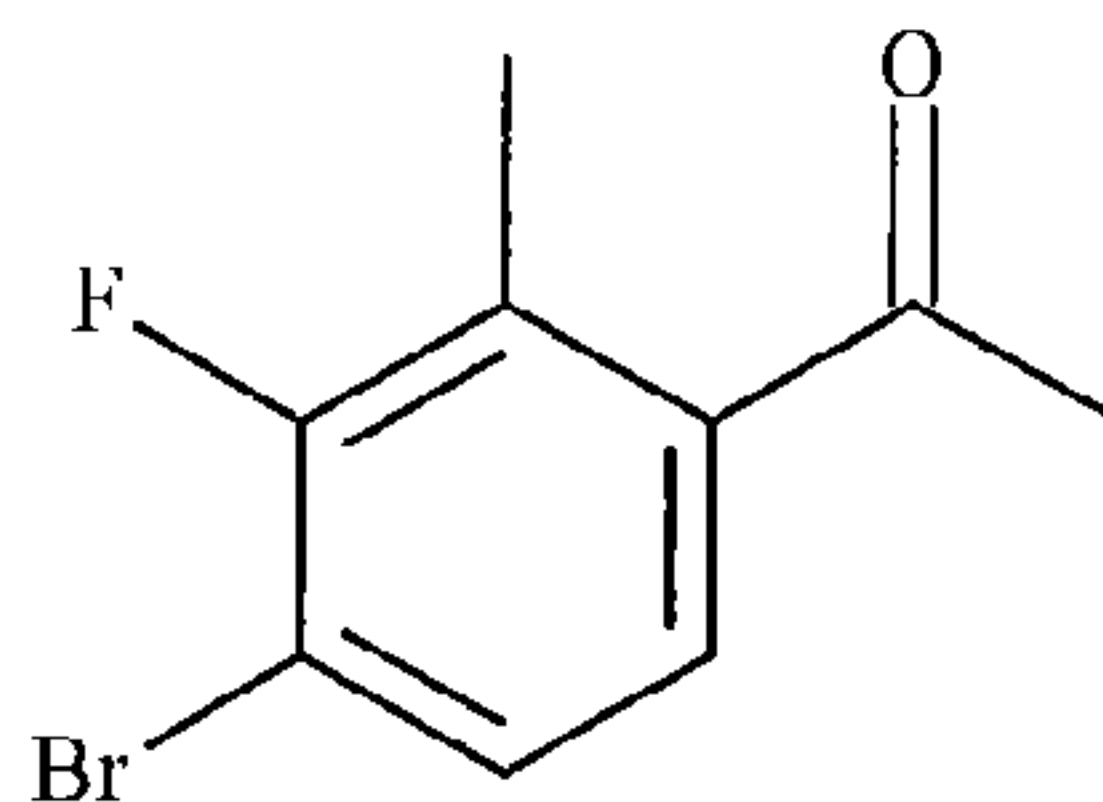
- 5 Obtenu à partir de la 3-fluoro-2-méthylaniline commerciale selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **155** (**protocole VI**)

Intermédiaire 196 :

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

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

- 10 **IR (cm^{-1})** : 1684

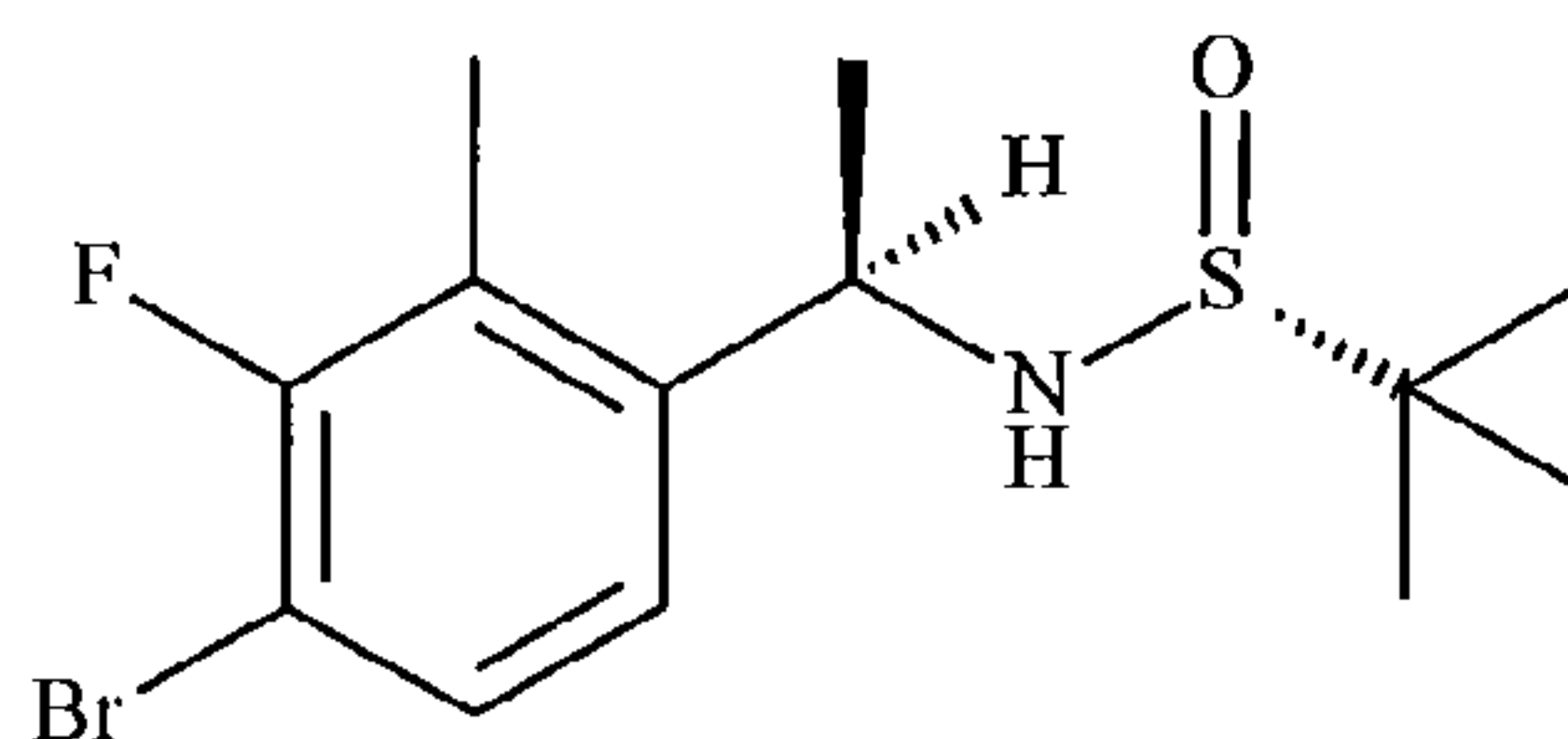
**196****Intermédiaire 197 :**

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

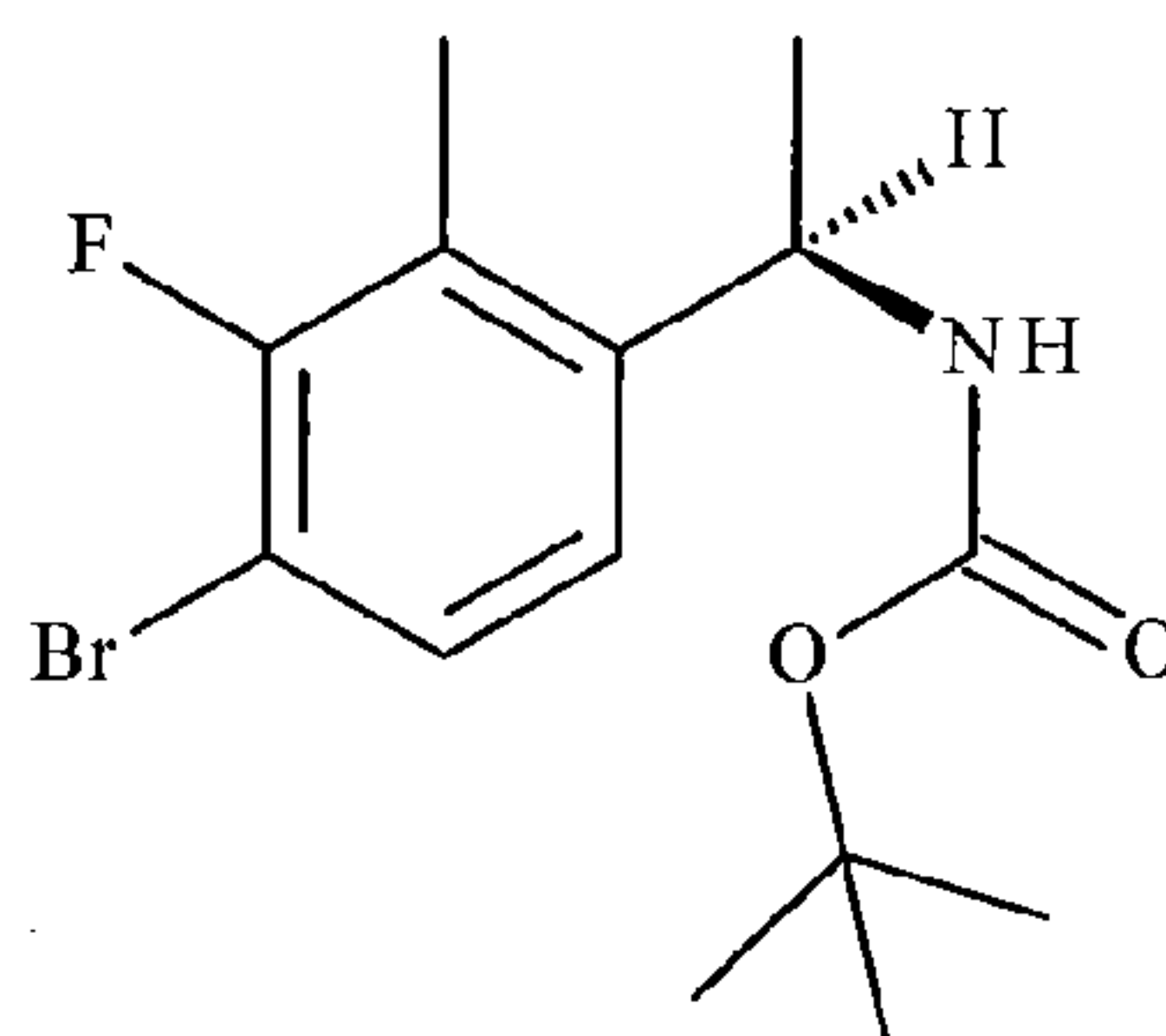
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,40 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,30 (d, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,20 (s, 9H), 3,30 (m, 1H)

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

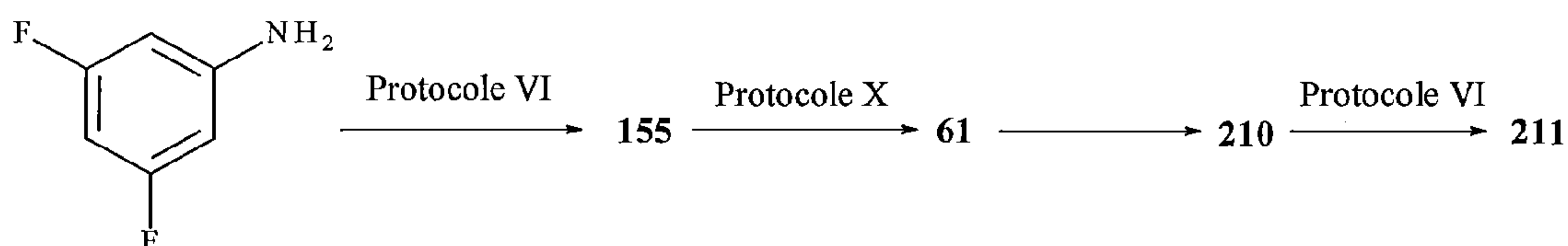
-76-

**197****Intermédiaire 200 :**Obtenu à partir de l'intermédiaire **197** selon le **protocole XV**

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

IR (cm^{-1}): 3373, 1681**Excès énantiomérique** > 99%**200**

10

Intermédiaire 211 :**Intermédiaire 210 :**

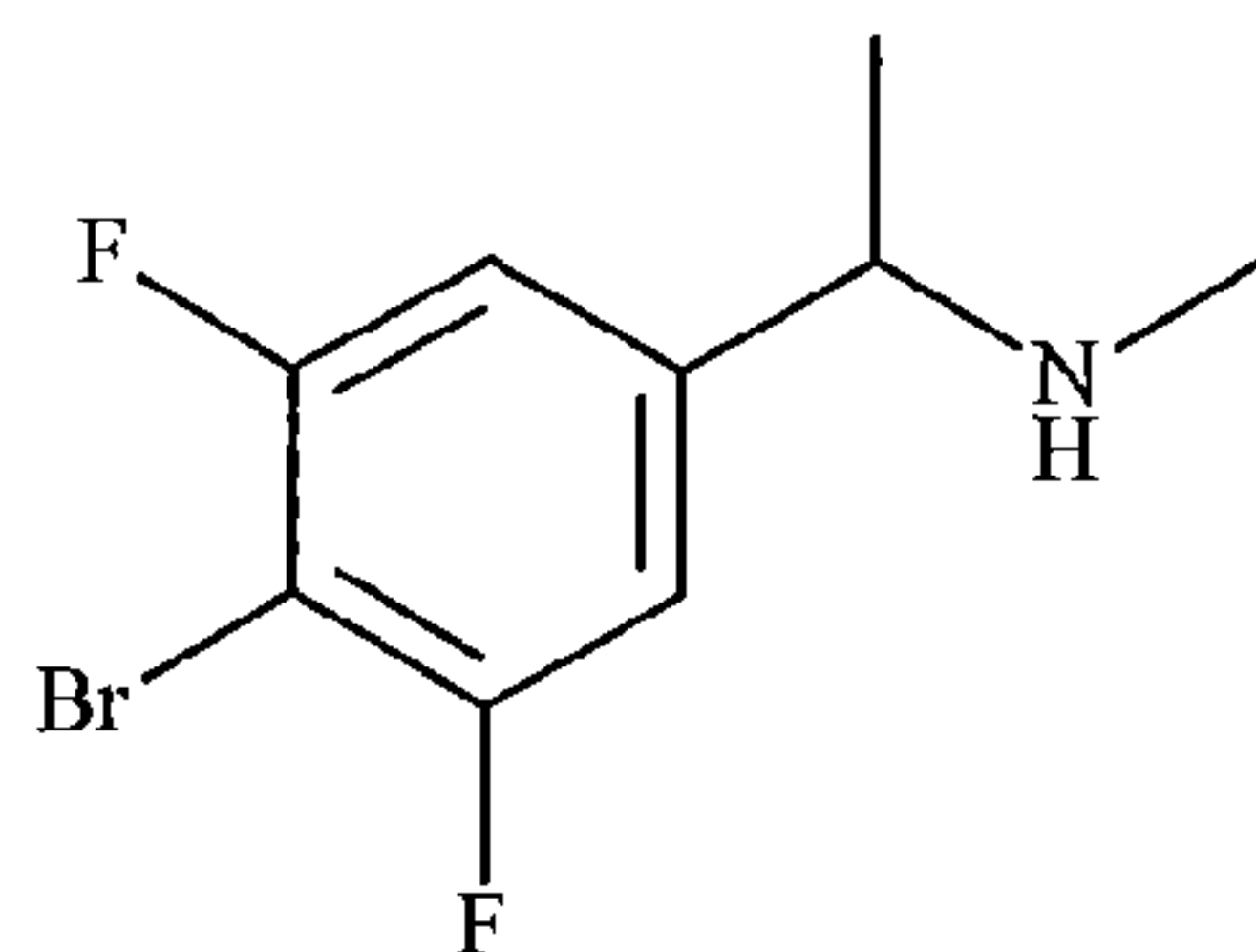
15 A un mélange de TiOiPr_4 (16 mL, 54 mmoles) dans de l'éthanol (70 mL) sont ajoutés de la NEt_3 (7,7 mL, 55,3 mmoles), du chlorhydrate de méthylamine (3,7 g, 54,8 mmoles) et l'intermédiaire **61** (7 g, 27,8 mmoles). Le milieu est agité à température ambiante pendant 40 heures, puis du NaBH_4 (1,56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

-77-

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

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

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

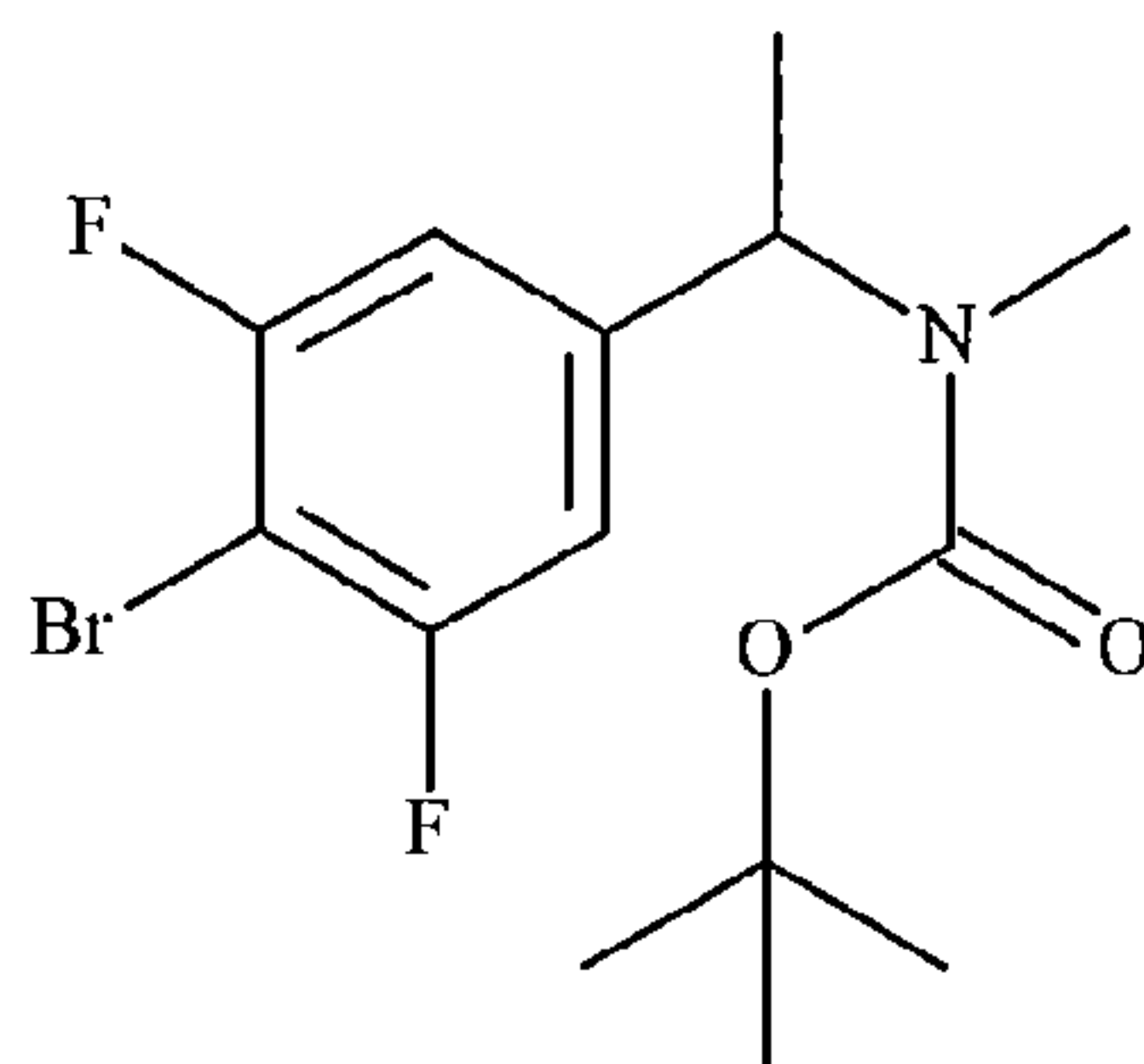
**210**

Intermédiaire 211 :

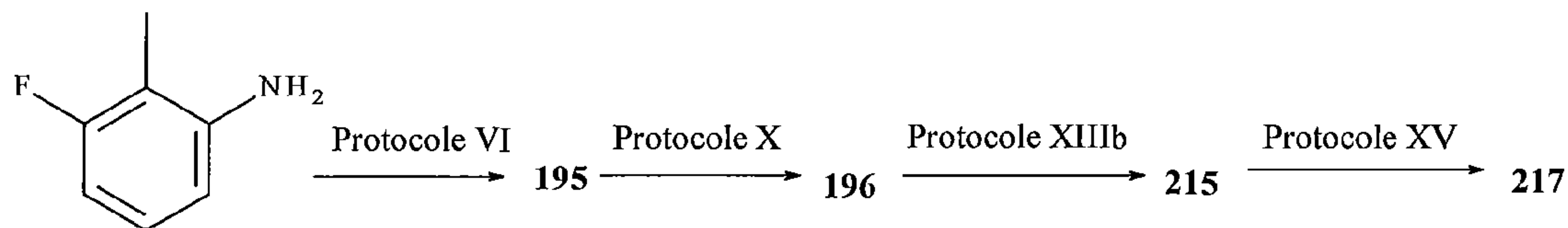
Obtenu par protection de l'intermédiaire **210** selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **158 (protocole VI)**

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

IR (cm^{-1}): 1686

**211**

-78-

Intermédiaire 217 :**Intermédiaire 195 :****1-bromo-2-fluoro-4-iodo-3-méthylbenzène**

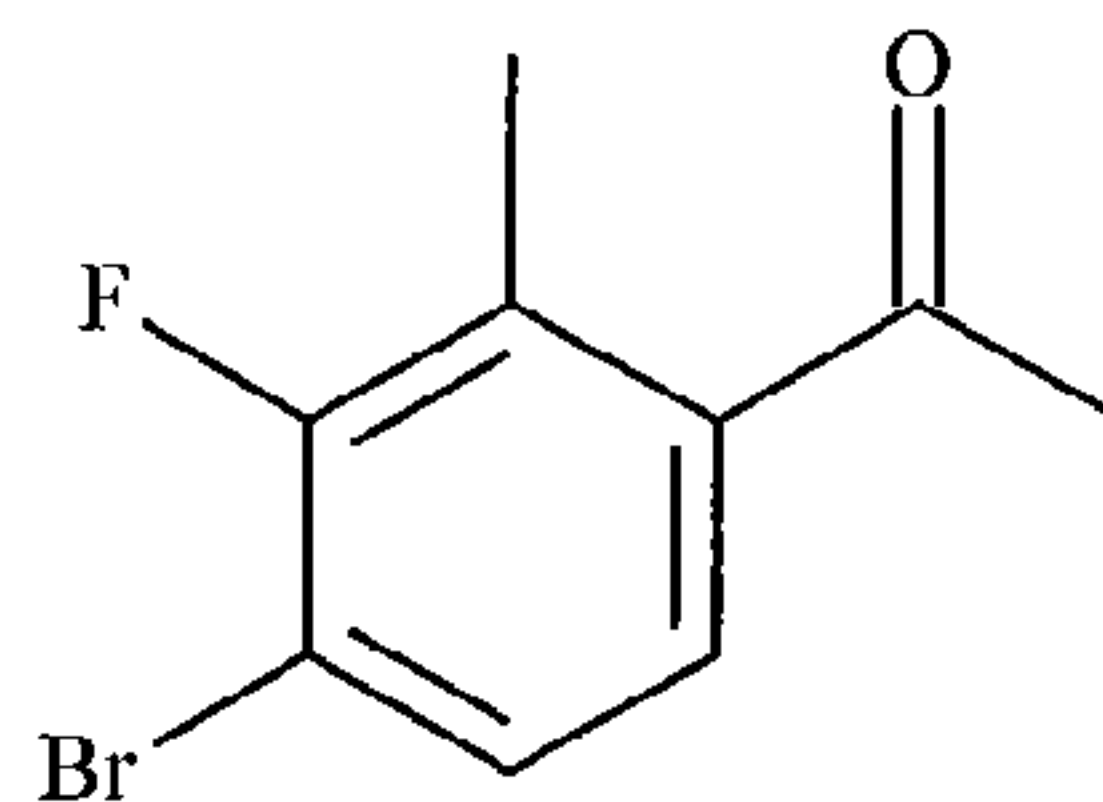
- 5 Obtenu à partir de la 3-fluoro-2-méthylaniline commerciale selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **155** (**protocole VI**)

Intermédiaire 196 :

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

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

10 **IR (cm⁻¹)** : 1684

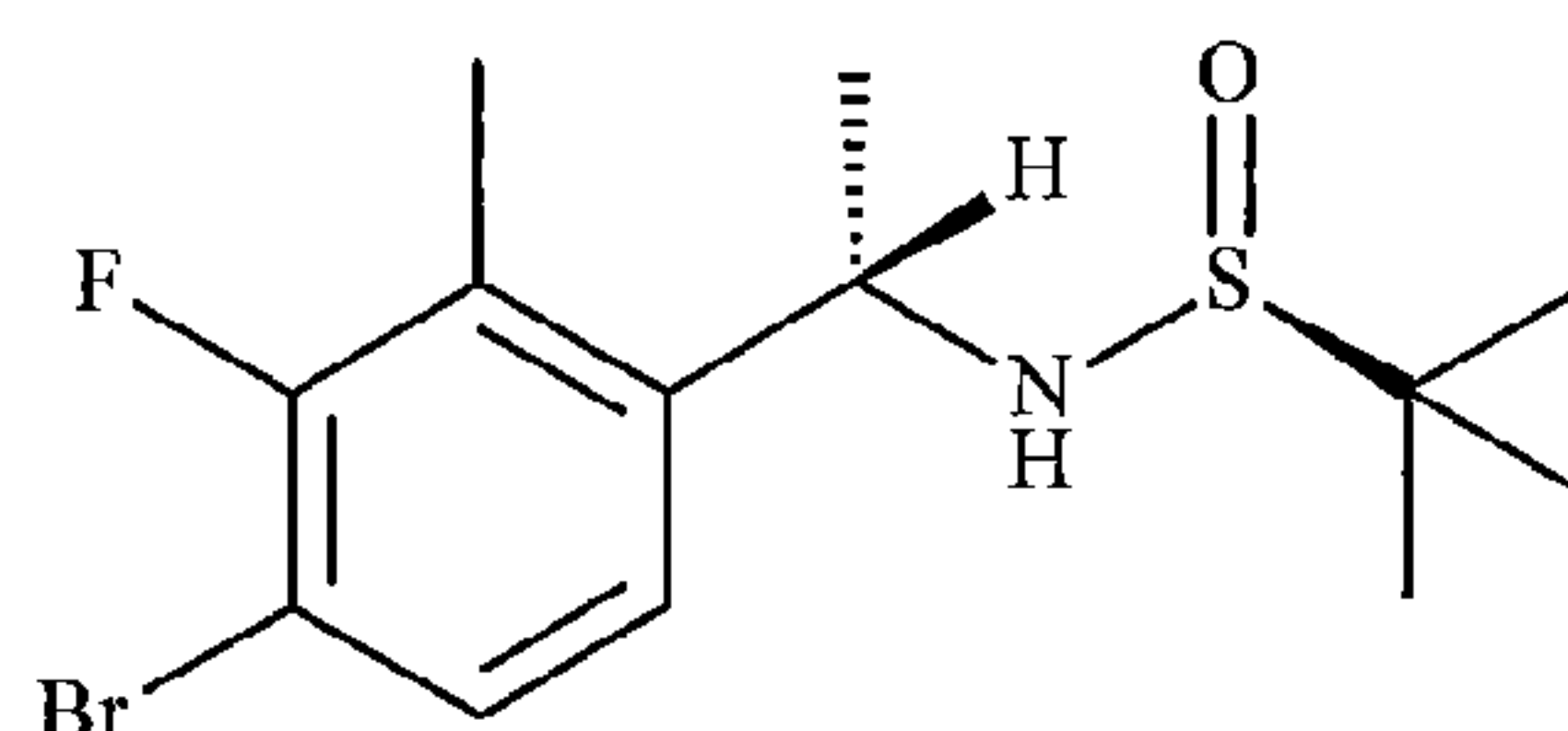
**196****Intermédiaire 215 :**

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

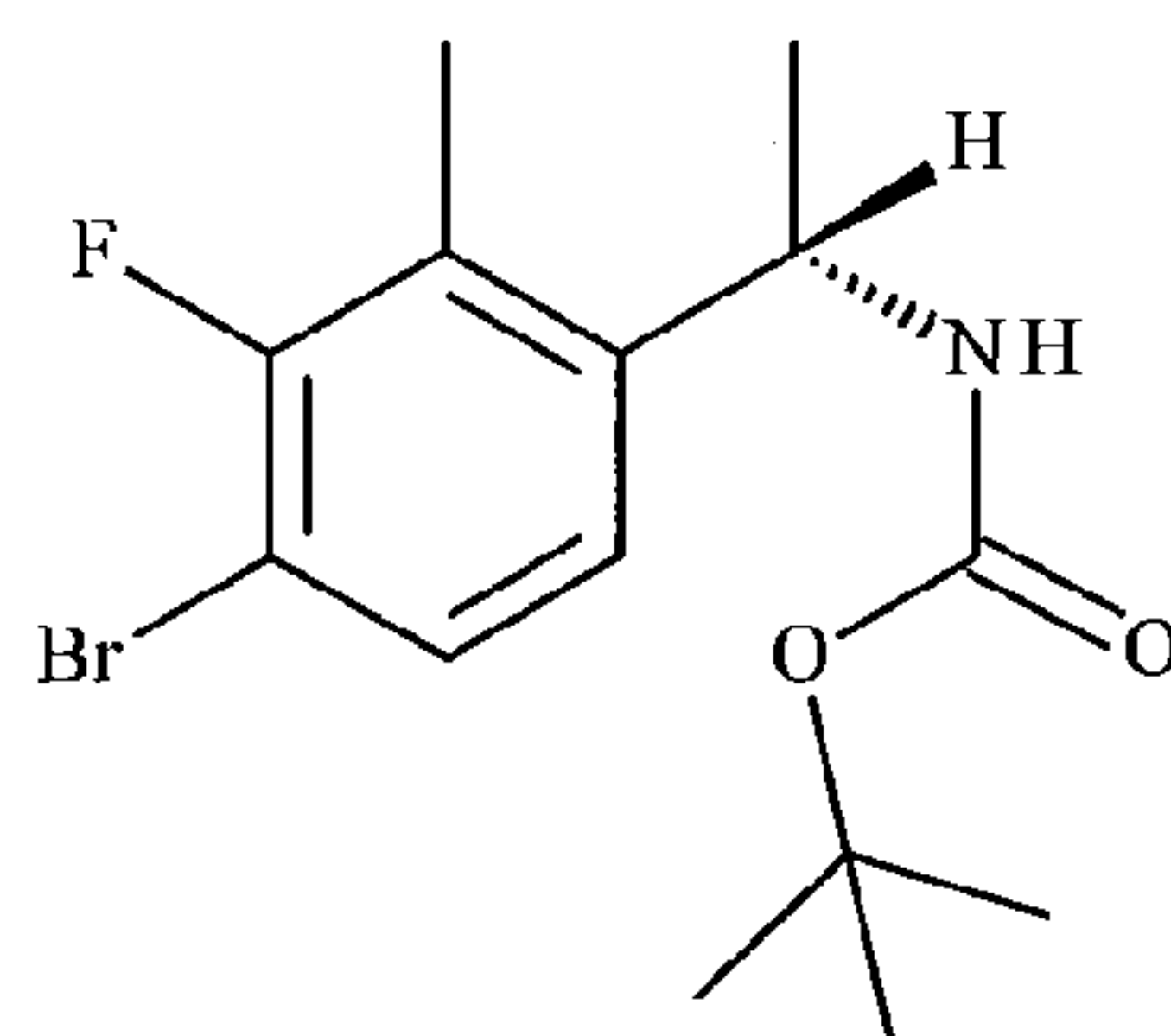
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,70 (d, 1H), 4,55 (quint, 1H), 2,25 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)

IR (cm⁻¹) : 3353, 3298, 1121

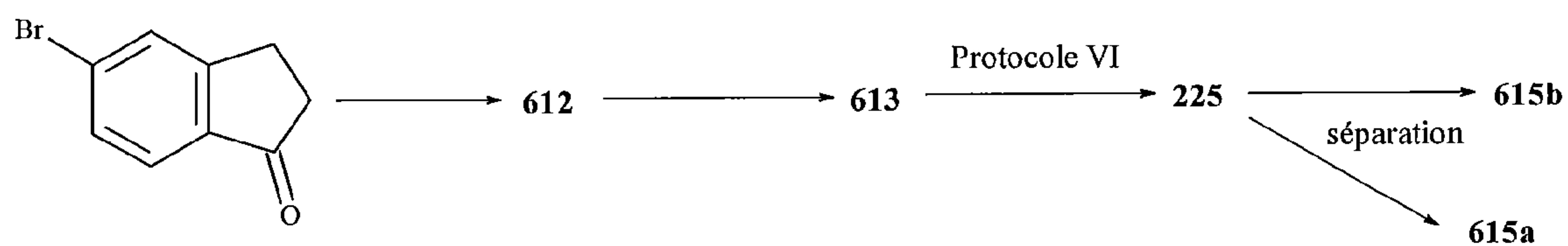
-79-

**215****Intermédiaire 217 :**Obtenu à partir de l'intermédiaire **215** selon le **protocole XV**

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

IR (cm^{-1}): 3373, 1681**Excès énantiomérique** > 99%**217**

10

Intermédiaires 615a et 615b :

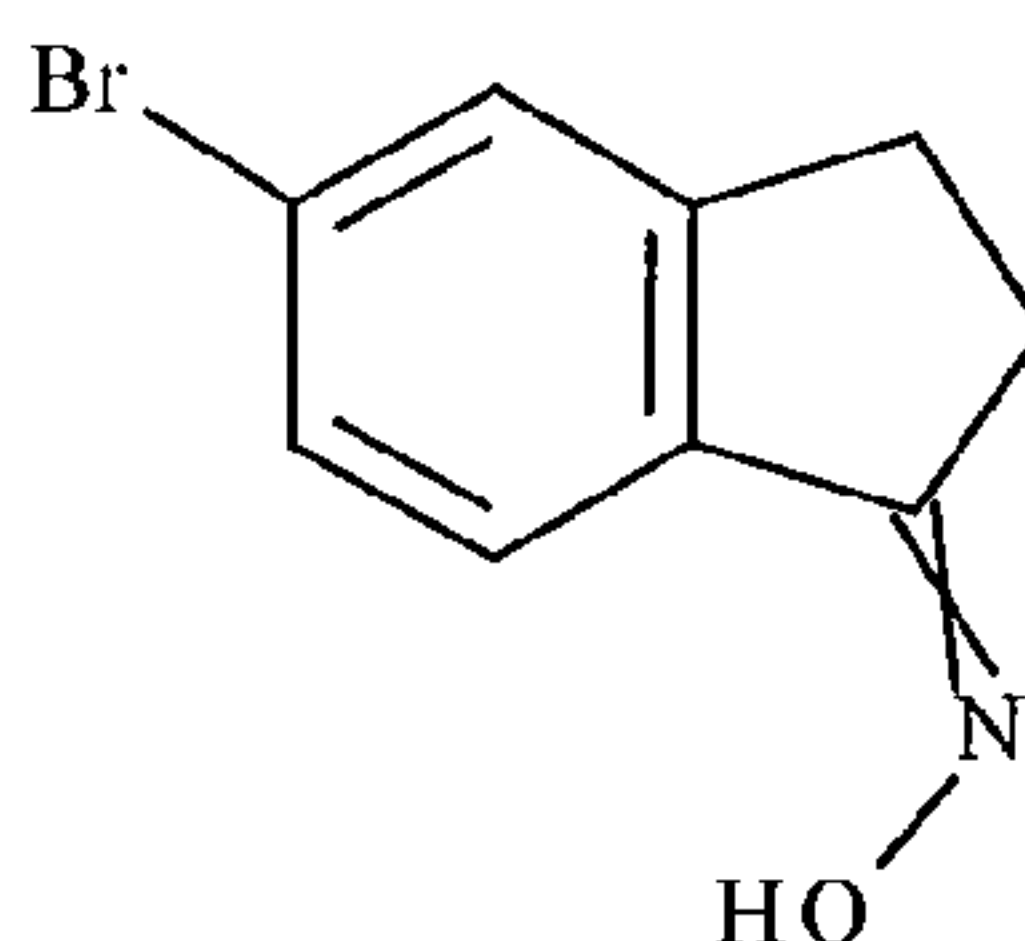
-80-

Intermédiaire 612 :

A une solution de la 5-bromo-2,3-dihydro-1H-indén-1-one commerciale (5 g, 23 mmoles) dans de l'éthanol (47 mL) sont ajoutés successivement du chlorhydrate de hydroxylamine (3,1 g, 44 mmoles) et de la pyridine (9,5 mL). Le mélange réactionnel est agité 8 heures à 80°C. La pyridine est évaporée sous vide, le résidu est repris dans l'eau, puis extrait par du chlorure de méthylène. Après séchage de la phase organique sur MgSO₄ et concentration l'intermédiaire **612** est obtenu sous forme d'un solide (5,13 g) utilisé sans traitement supplémentaire dans l'étape suivante.

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

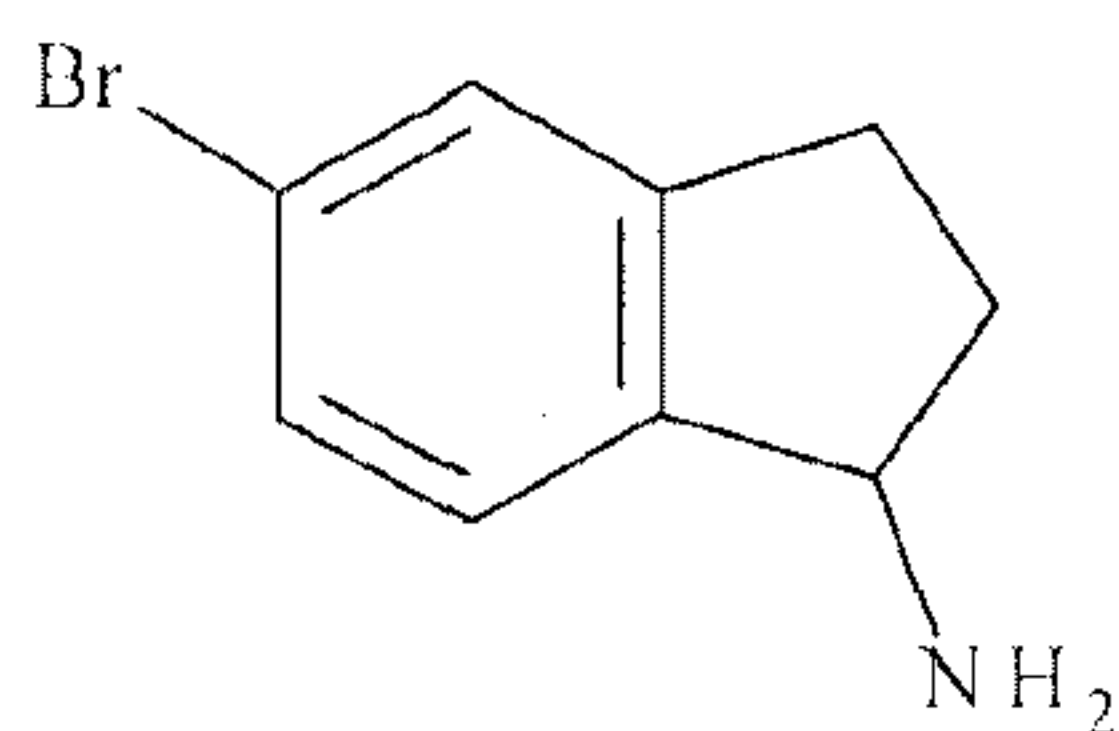
IR (cm⁻¹): 3100

**612****Intermédiaire 613 :**

A 0°C, un mélange de **612** (0,5 g, 2,2 mmoles), de MoO₃ (0,42 g, 2,9 mmoles) dans du méthanol (22 mL) est traité avec précaution par du NaBH₄ (0,84 g, 2,2 mmoles) en maintenant une température inférieure à 36°C. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à 0°C, puis à température ambiante 18 heures, avant d'être concentré sous vide. Le résidu est repris avec précaution par une solution aqueuse d'HCl 1N et de l'acétate d'éthyle, les sels sont filtrés et le filtrat décanté. La phase aqueuse est basifiée puis extraite par du chlorure de méthylène. Après séchage sur MgSO₄ et concentration sous vide, l'intermédiaire **613** est obtenu (0,28 g).

RMN ¹H (300MHz ; 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



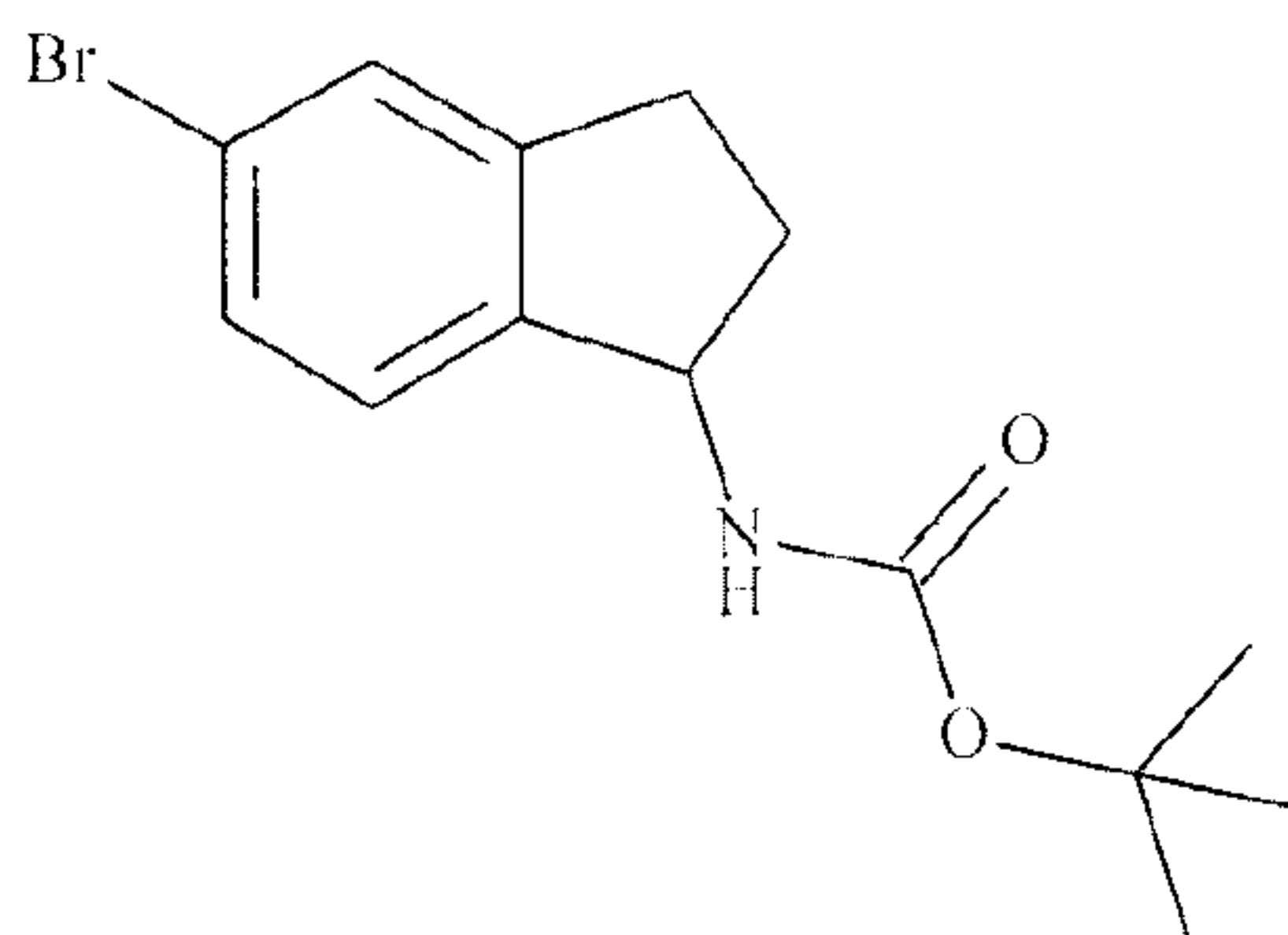
613

Intermédiaire 225 :

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

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

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



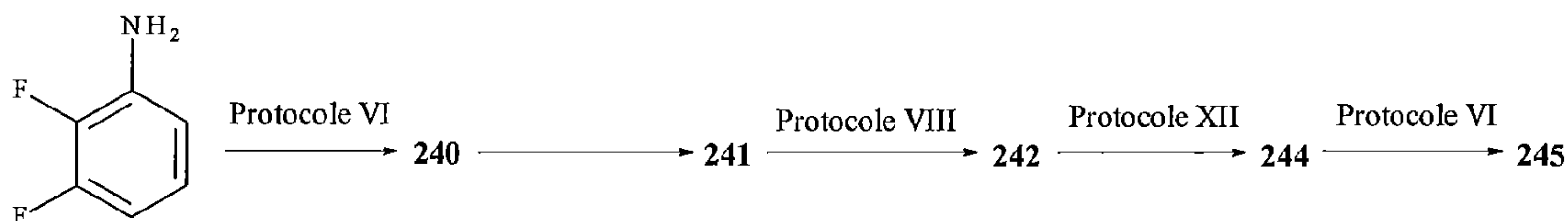
225

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

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

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

-82-

Intermédiaire 245 :**Intermédiaire 240 :****4-bromo-2,3-difluorobenzonitrile**

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

Intermédiaire 241 :

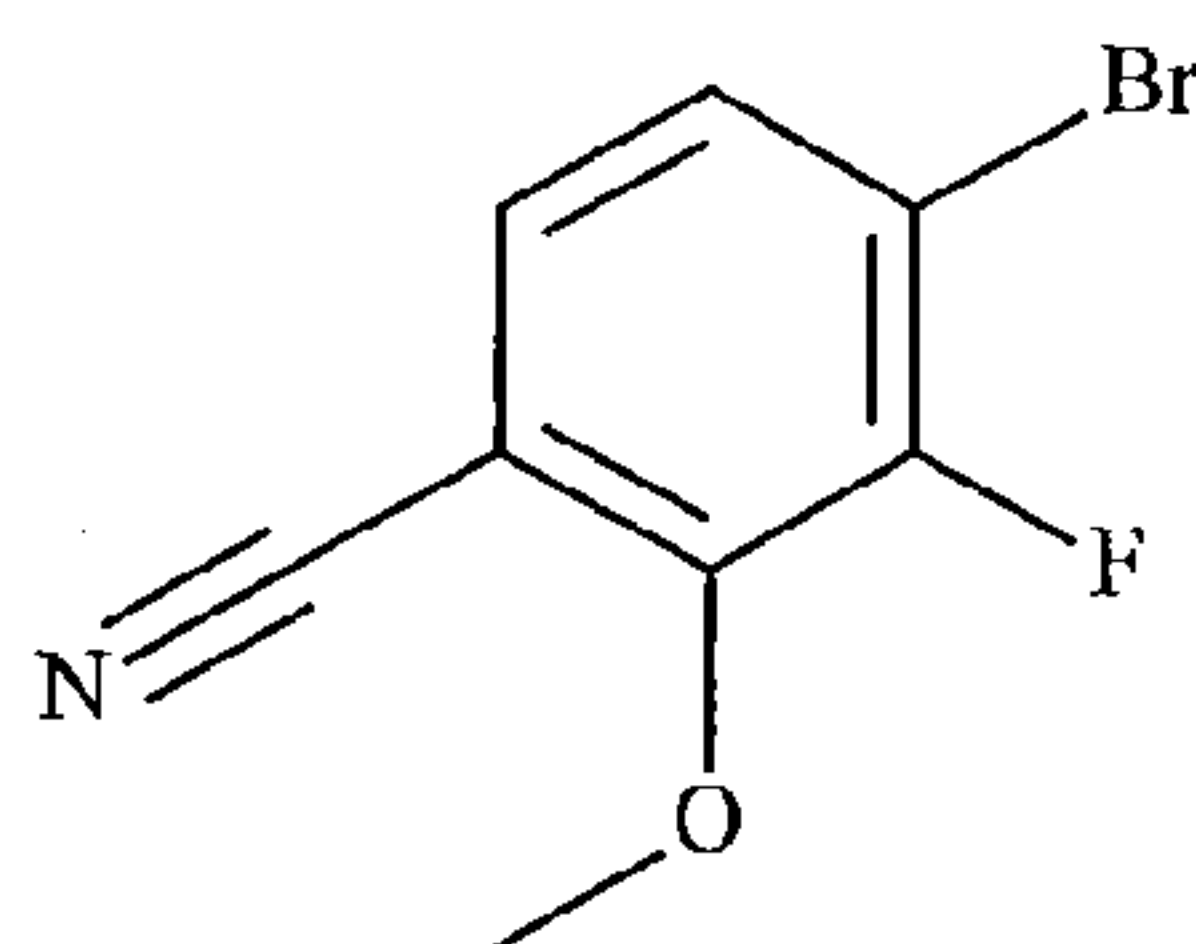
Obtenu par traitement de l'intermédiaire **240** (0,5 g, 2,3 mmoles) dans du méthanol (12 mL) à 0°C en présence de méthylate de sodium (0,25 g, 4,6 mmoles).

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

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,30 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 4.16 (s, 3H)

IR (cm⁻¹): 3091, 2233, 1674

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

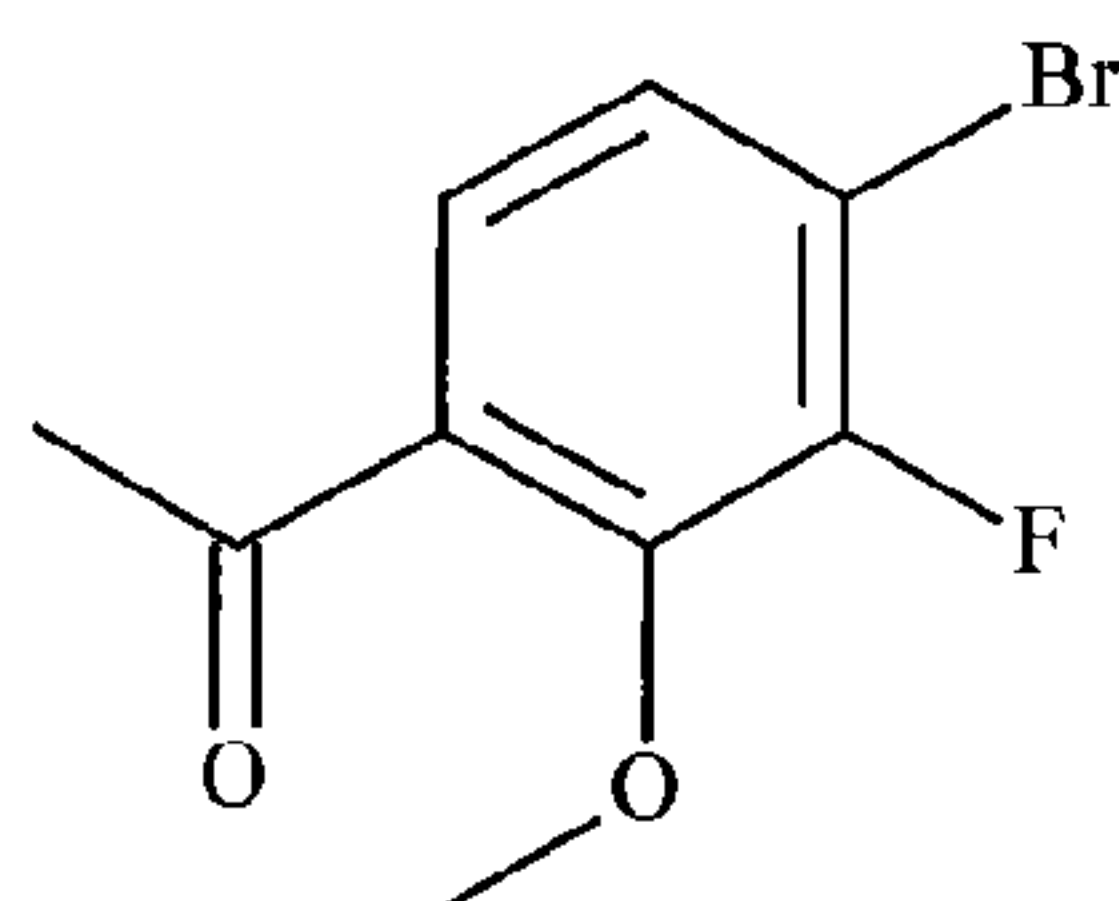
**241****Intermédiaire 242 :**

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

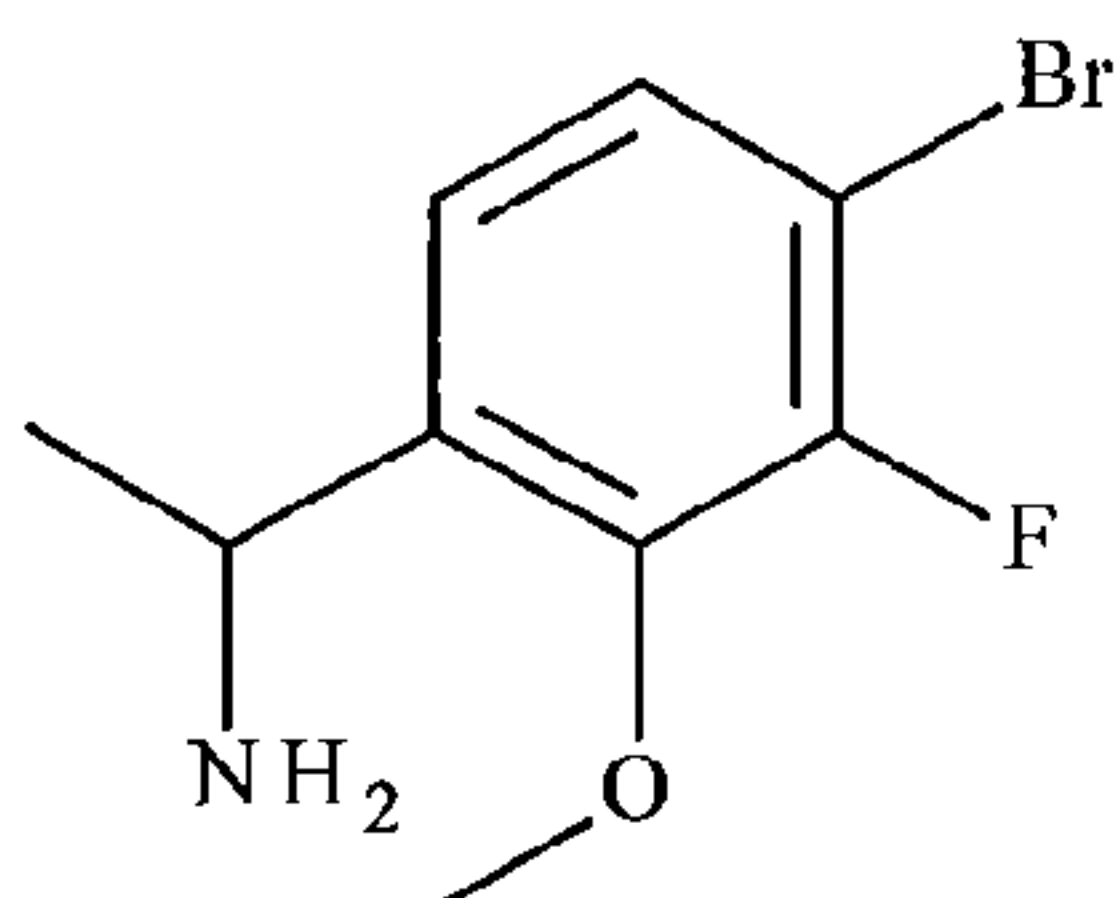
- 20 **RMN ¹H** (400 MHz ; DMSO-d₆) : δ 7,52 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)

IR (cm⁻¹) : 1681

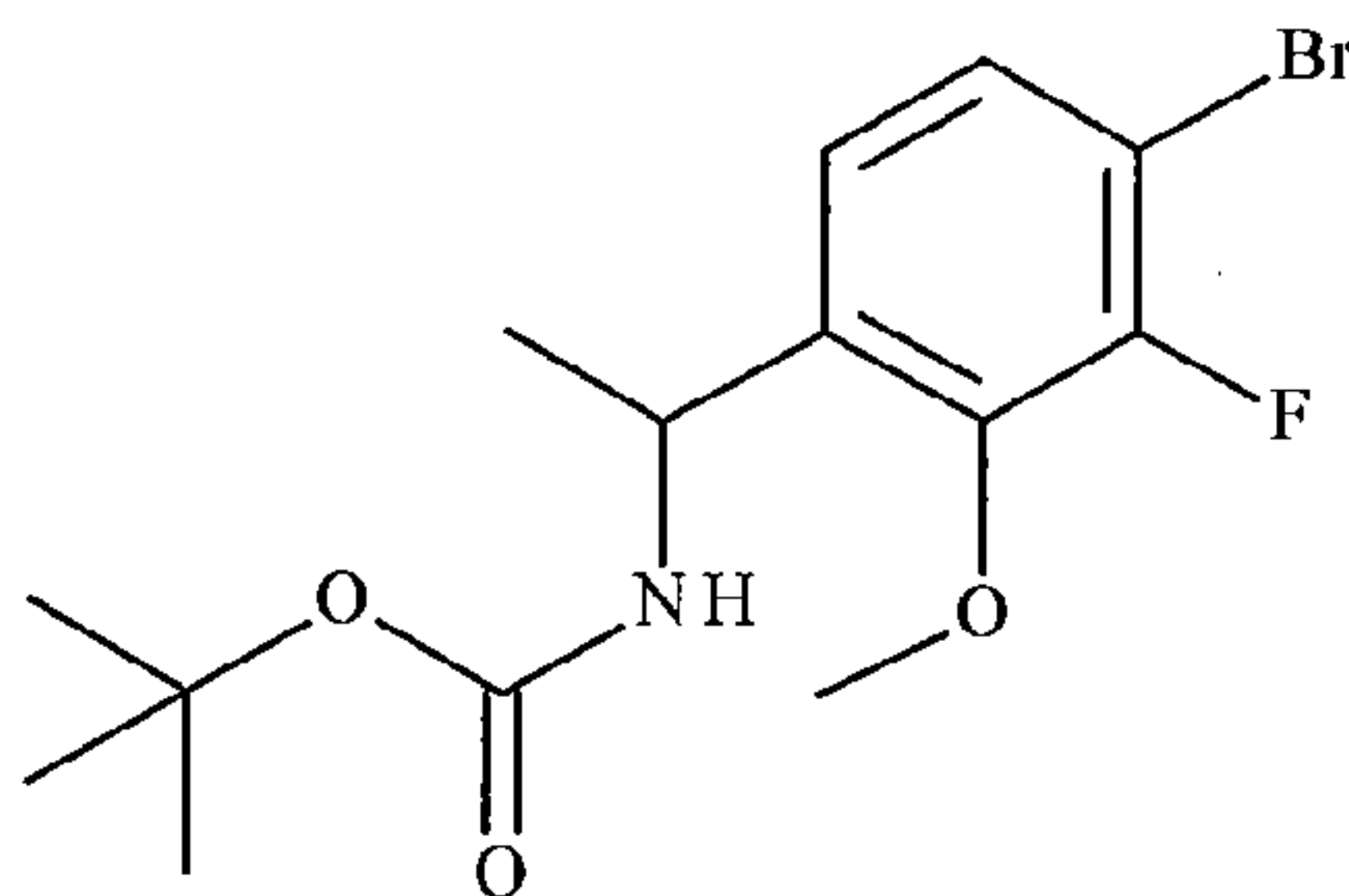
-83-

**242****Intermédiaire 244 :**Obtenu à partir de l'intermédiaire **242** selon le **protocole XII**

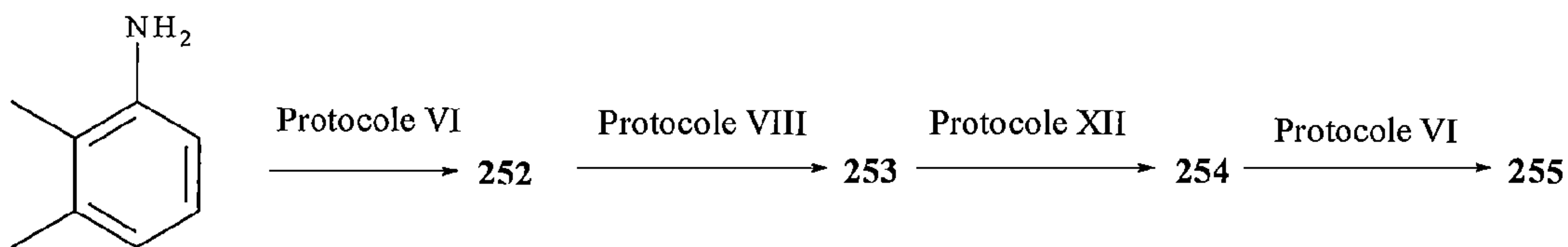
5 **RMN ¹H** (400MHz ; DMSO-d₆): 8,45 (s, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,60 (quad, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3170-2400**244**10 **Intermédiaire 245 :**Obtenu par protection de l'intermédiaire **244** selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **158 (protocole VI)**

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

15 **RMN ¹⁹F:** -125**245**

-84-

Intermédiaire 255 :**Intermédiaire 252 :**

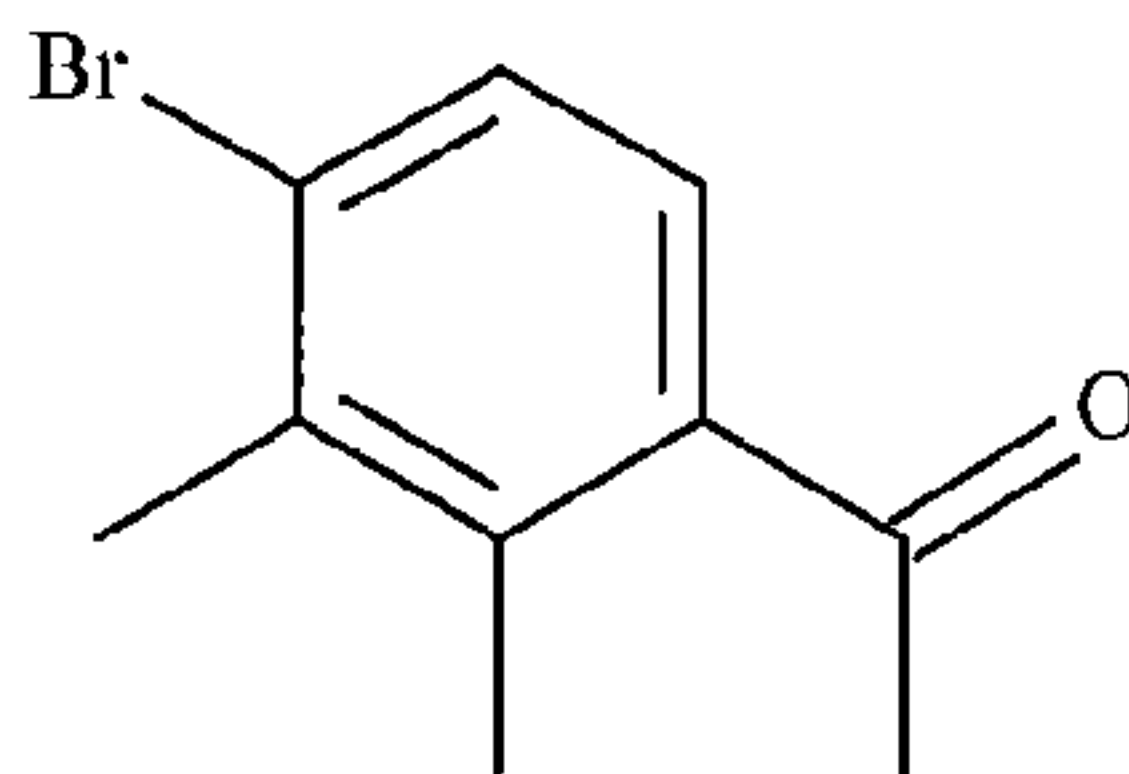
Obtenu à partir de la 2,3-diméthylaniline commerciale selon la procédure décrite pour
 5 l'intermédiaire **156 (protocole VI)**

Intermédiaire 253 :

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

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)

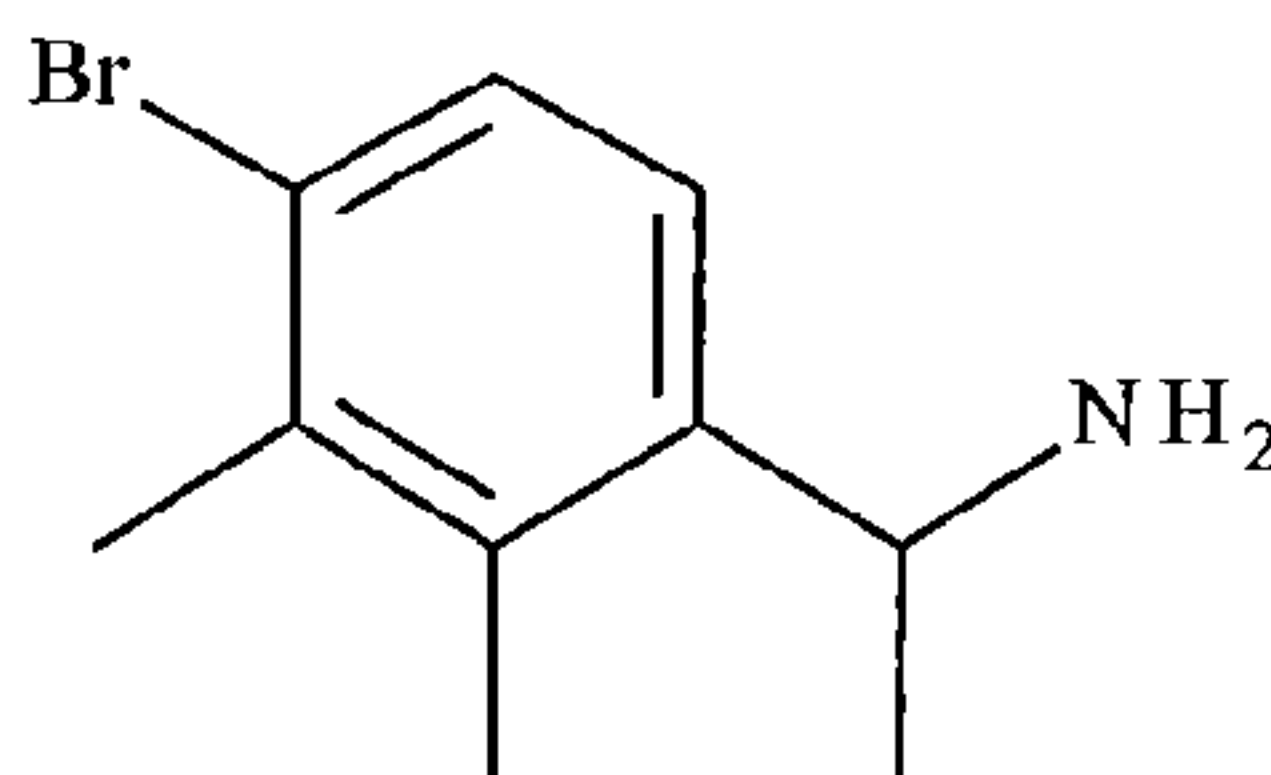
10 **IR (cm⁻¹):** 1684

**253****Intermédiaire 254 :**

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

15 **RMN ¹H** (400MHz ; 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

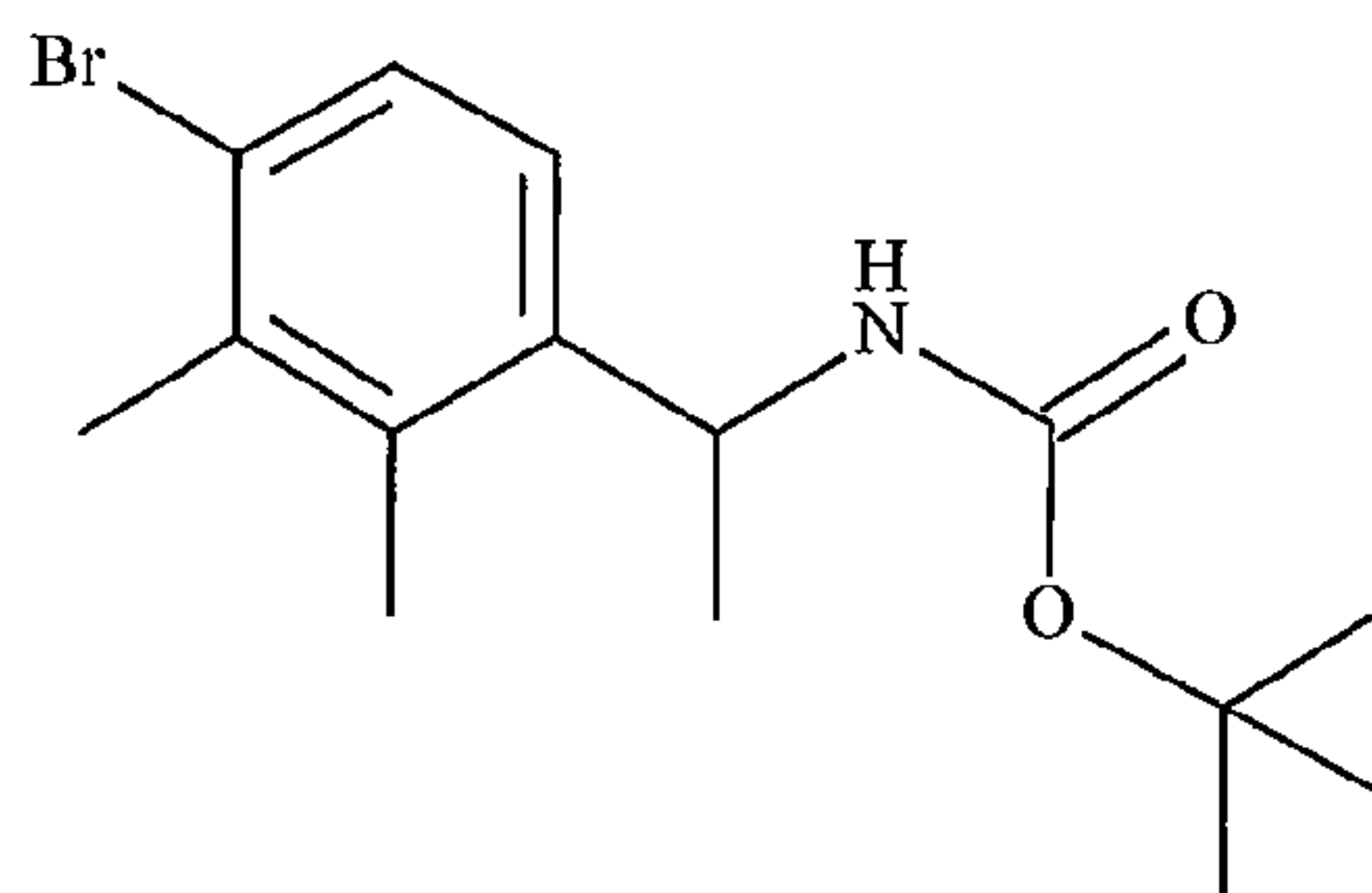
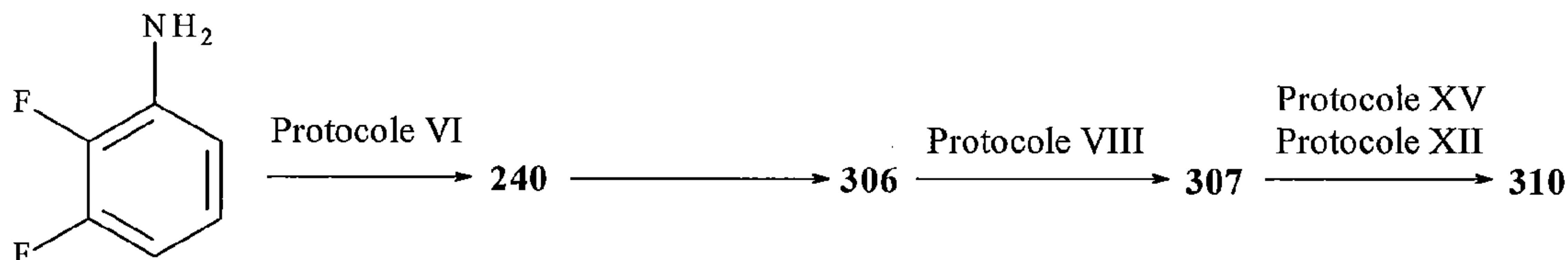
**254**

-85-

Intermédiaire 255 :

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

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

**255****Intermédiaire 310 :**10 **Intermédiaire 240 :****4-bromo-2,3-difluorobenzonitrile**

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

Intermédiaire 306 :15 **4-bromo-2-éthoxy-3-fluorobenzonitrile**

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

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

20 **RMN ^1H** (400MHz, DMSO- d_6): δ 7,60 (s, 2H), 4.35 (q, 2H), 1.35 (t, 3H)

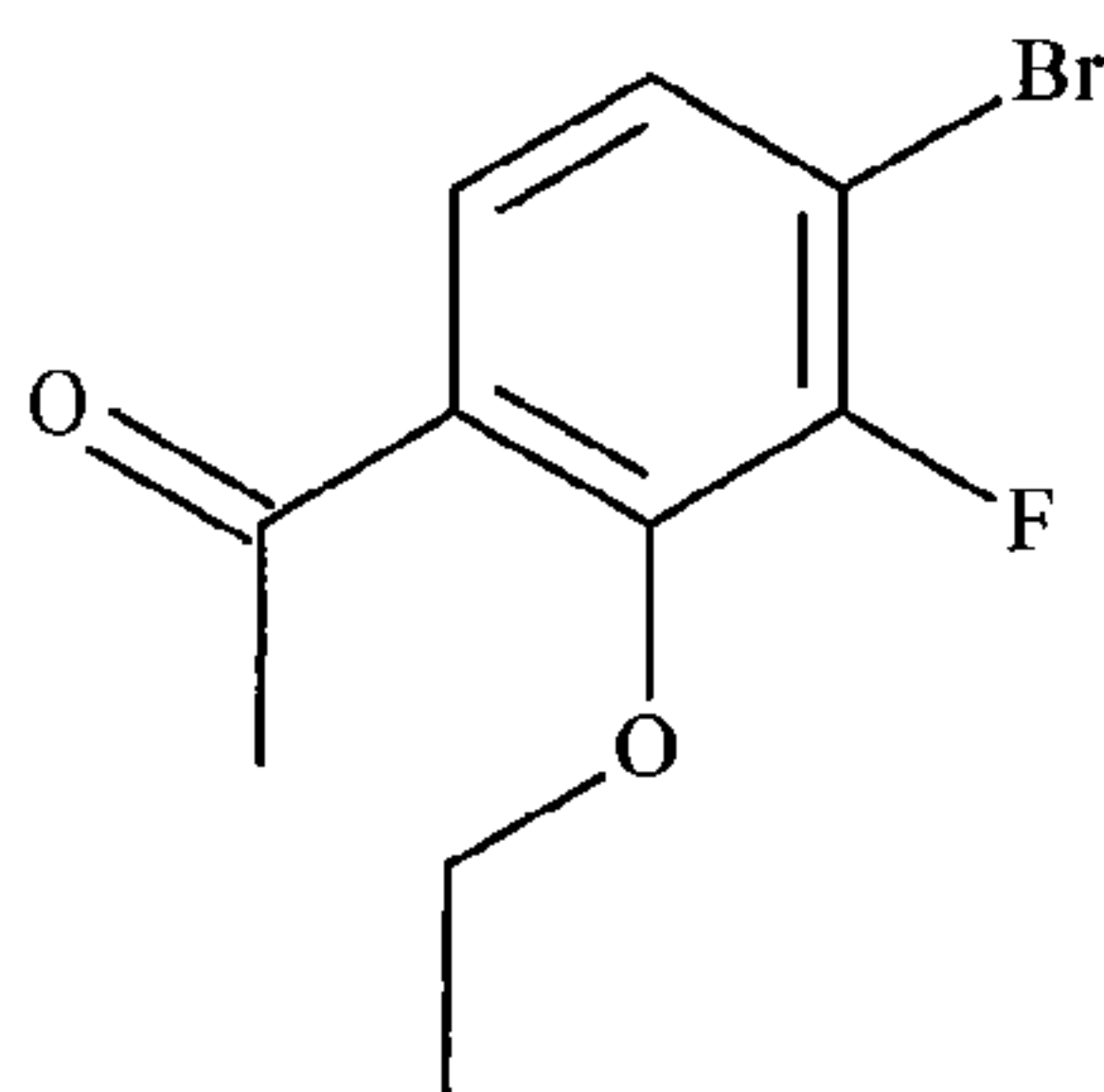
IR (cm^{-1}): 3085, 2237

-86-

Intermédiaire 307 :Obtenu à partir de l'intermédiaire **306** selon le **protocole VIII**

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

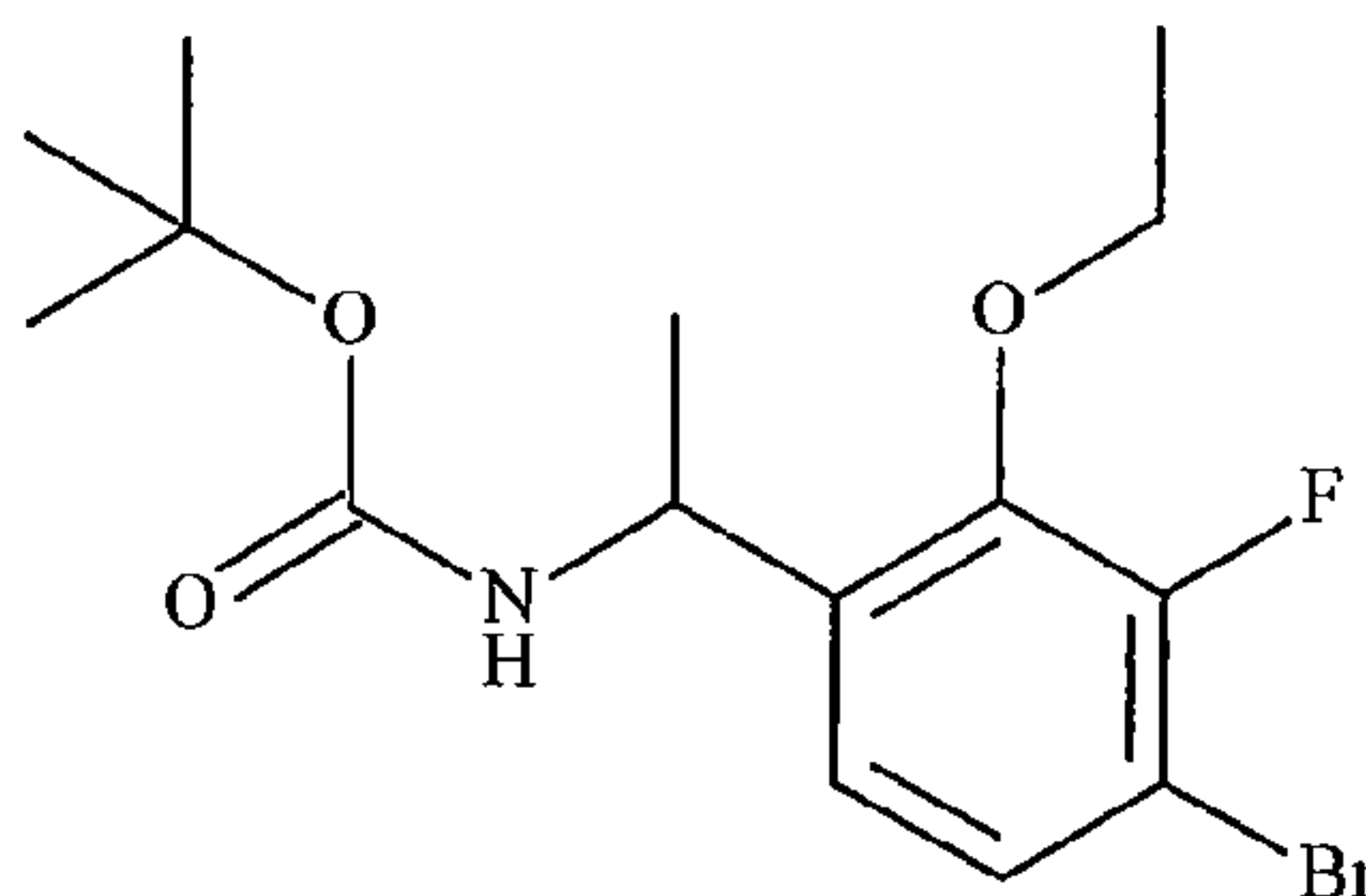
5 **IR (cm^{-1})** : 1685

**307****Intermédiaire 310 :**

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

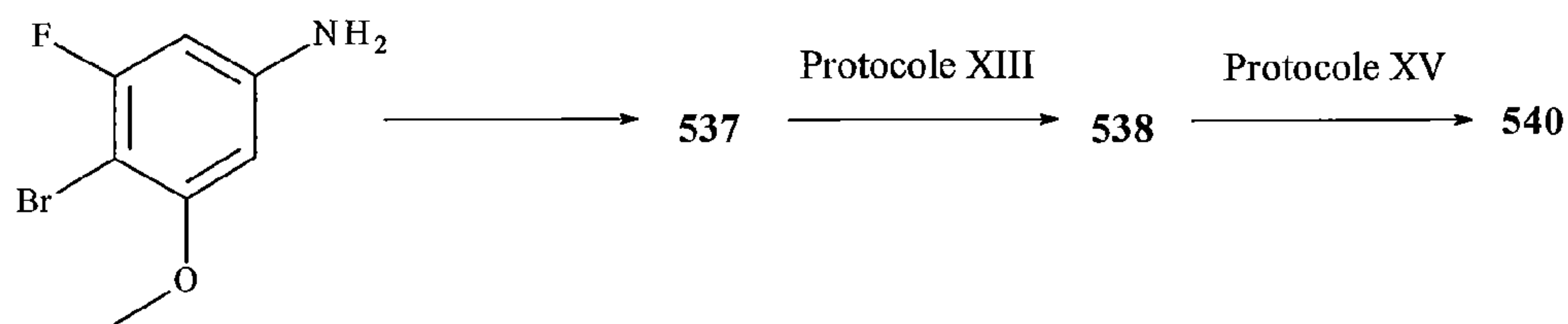
RMN ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,45 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 1,35 (m, 12H), 1,20 (d, 3H)

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

**310**

15

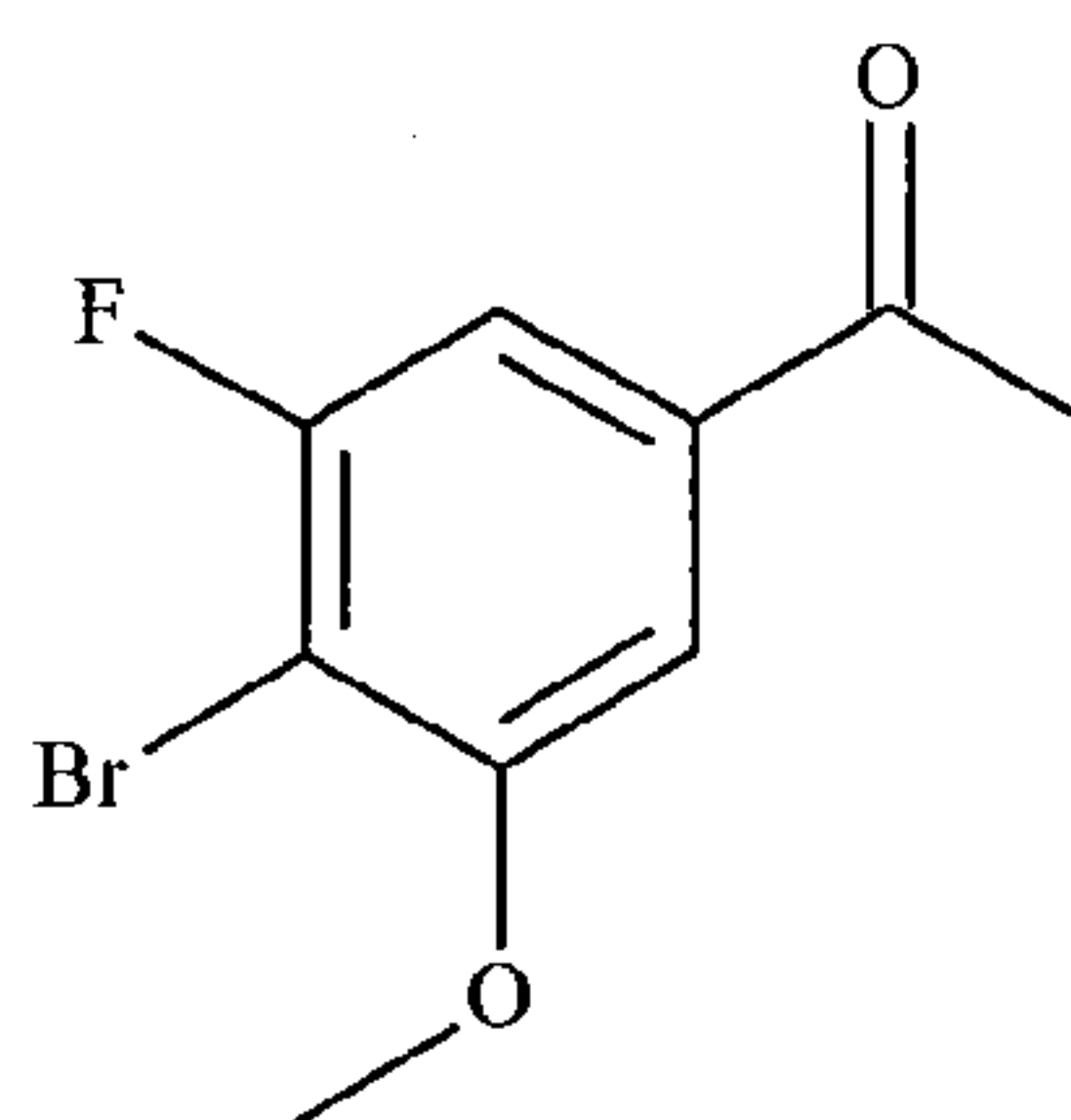
-87-

Intermédiaire 540 :**Intermédiaire 537 :**

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

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆): δ 7,55 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,60 (s, 3H)

IR (cm⁻¹) : 1682, 1229

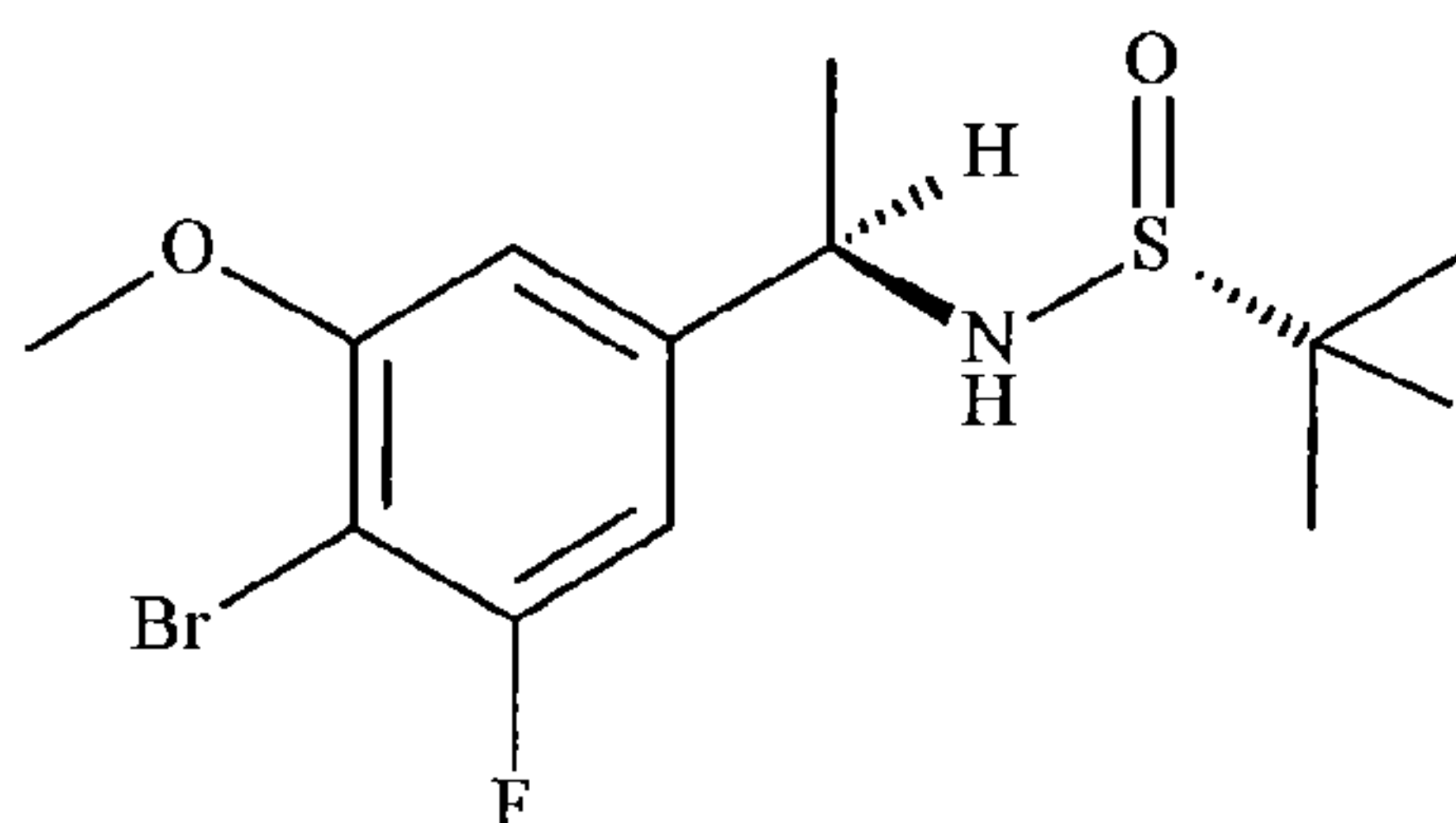
**537****Intermédiaire 538 :**

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

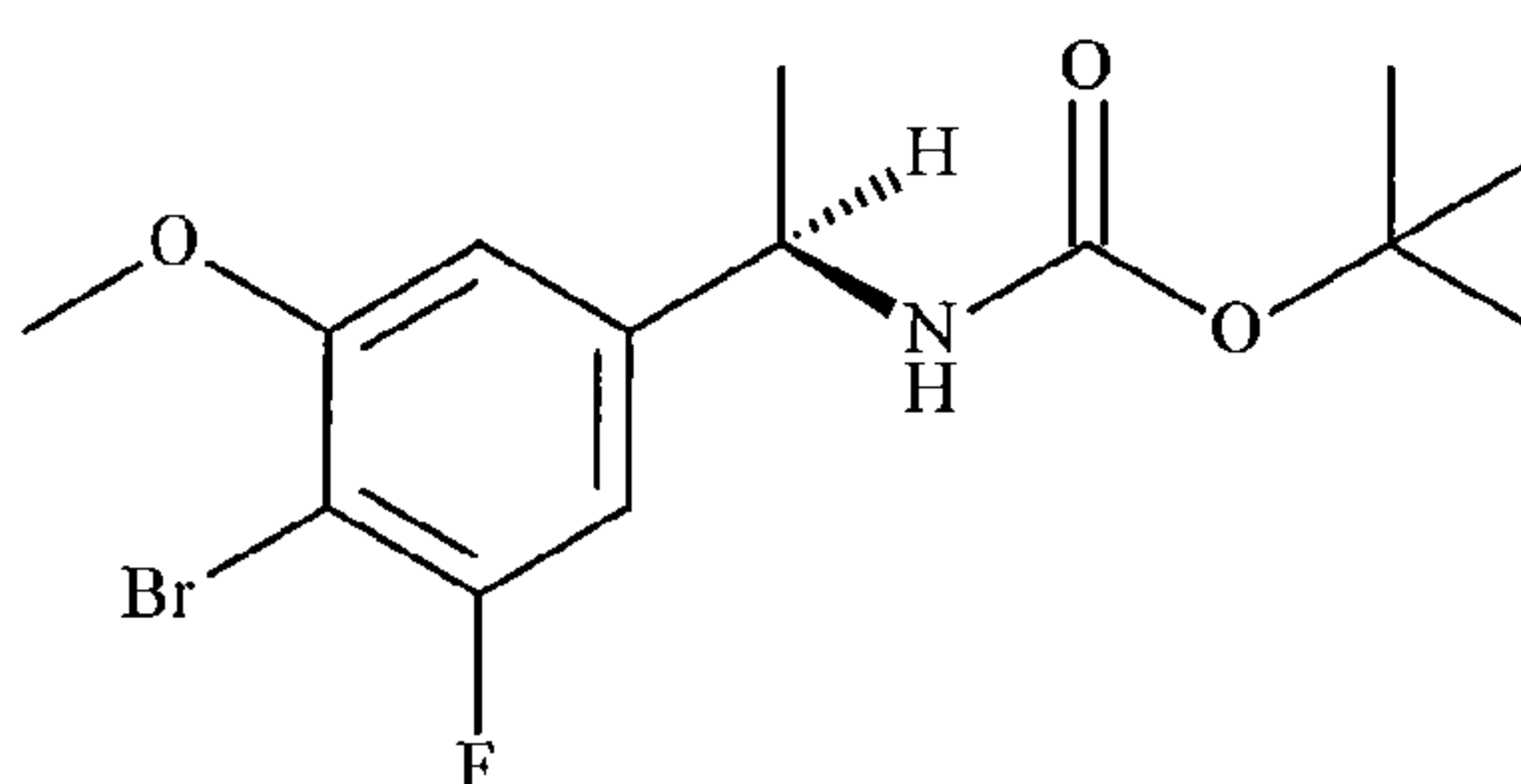
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,05-7,00 (2m, 2H), 5,75 (d, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,39 (d, 3H), 1,12 (s, 9H)

IR (cm⁻¹) : 3265, 1058

-88-

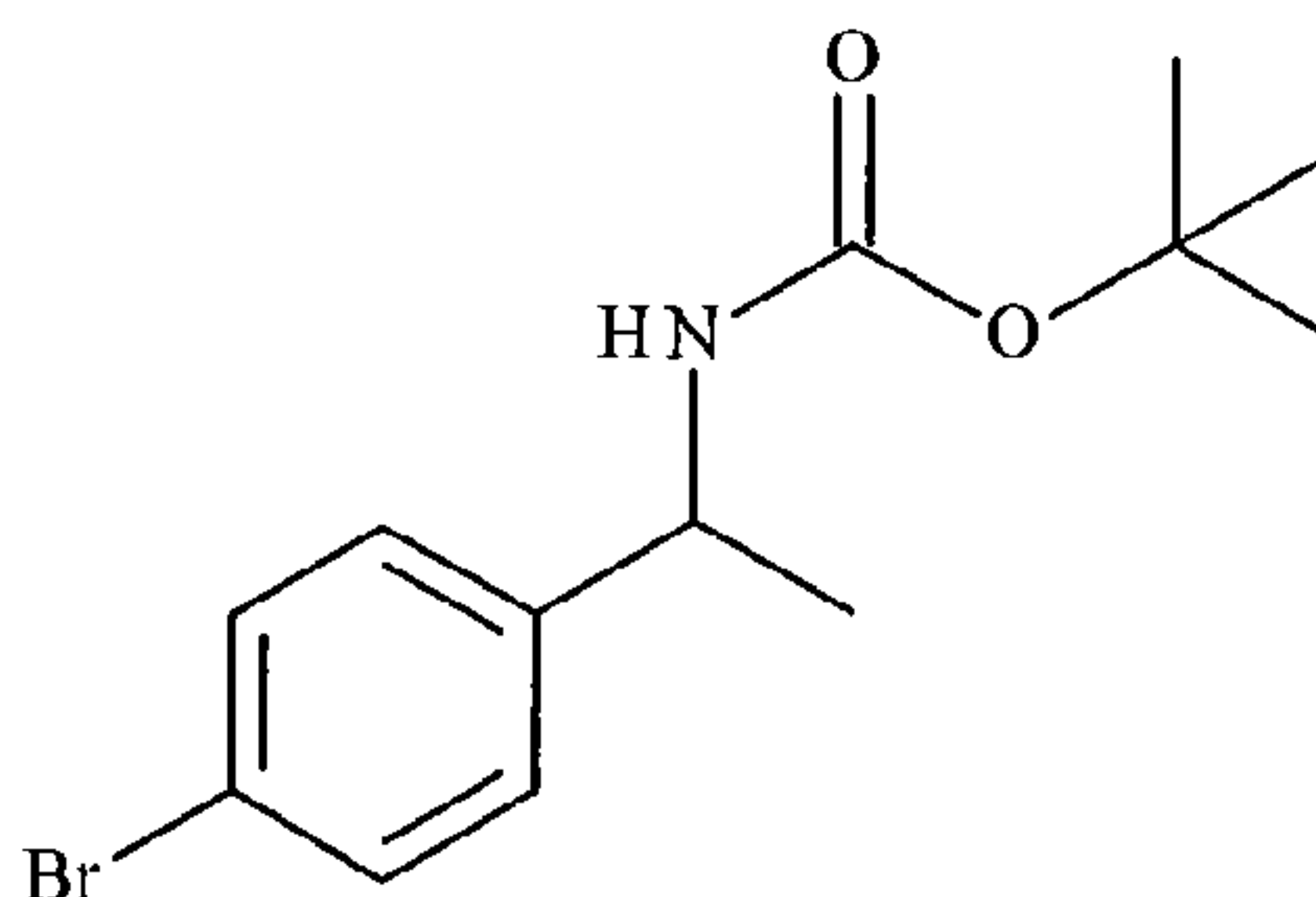
**538****Intermédiaire 540 :**Obtenu à partir de l'intermédiaire **538** selon le **protocole XV**

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

Pureté optique: > 99%**540**10 **Intermédiaire 589 :**Obtenu par protection de la 1-(4-bromophényl)éthanamine commerciale selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **158** (**protocole VI**)

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

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

**589**

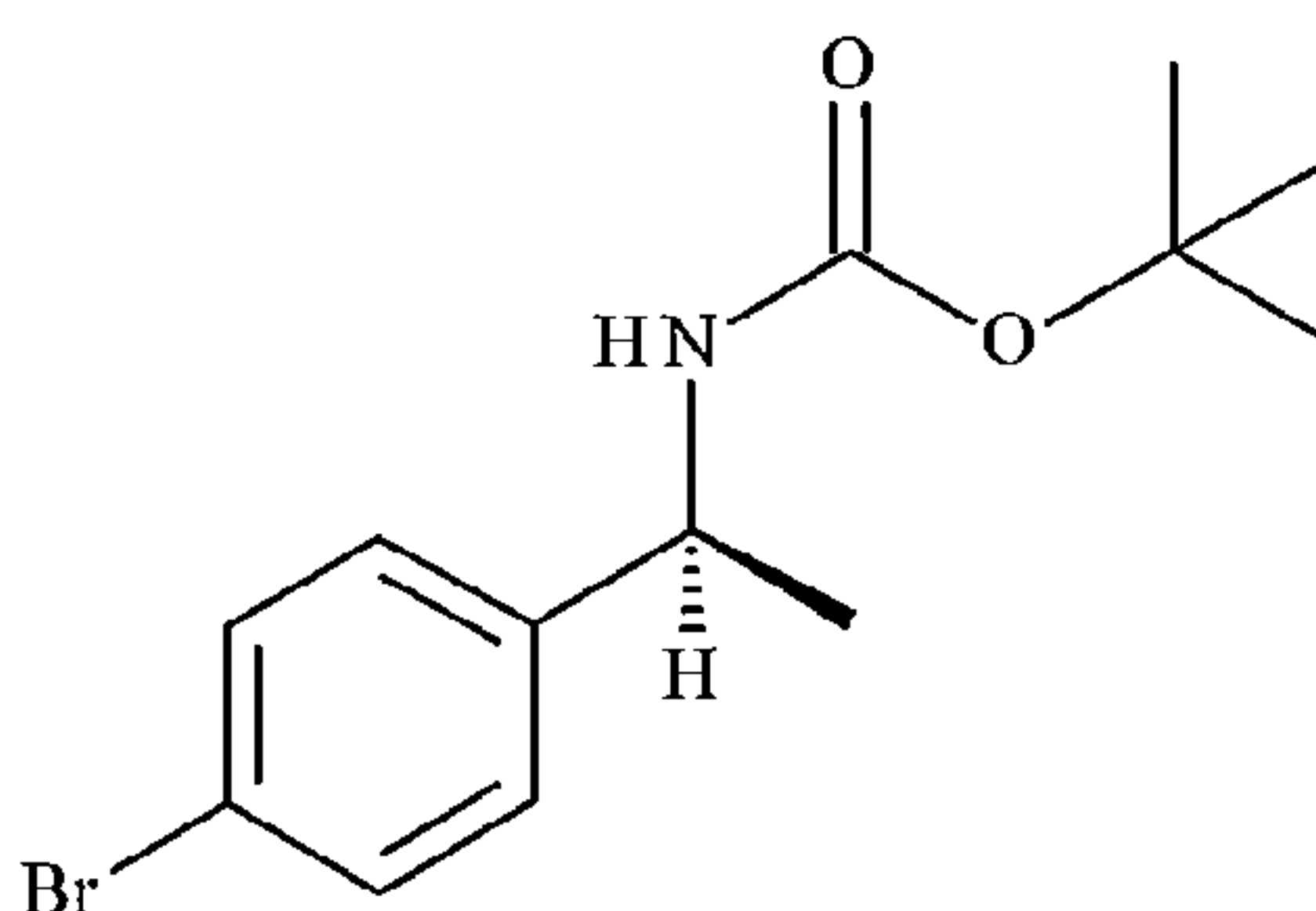
-89-

Intermédiaire 594 :

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

RMN ¹H (300MHz, 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)

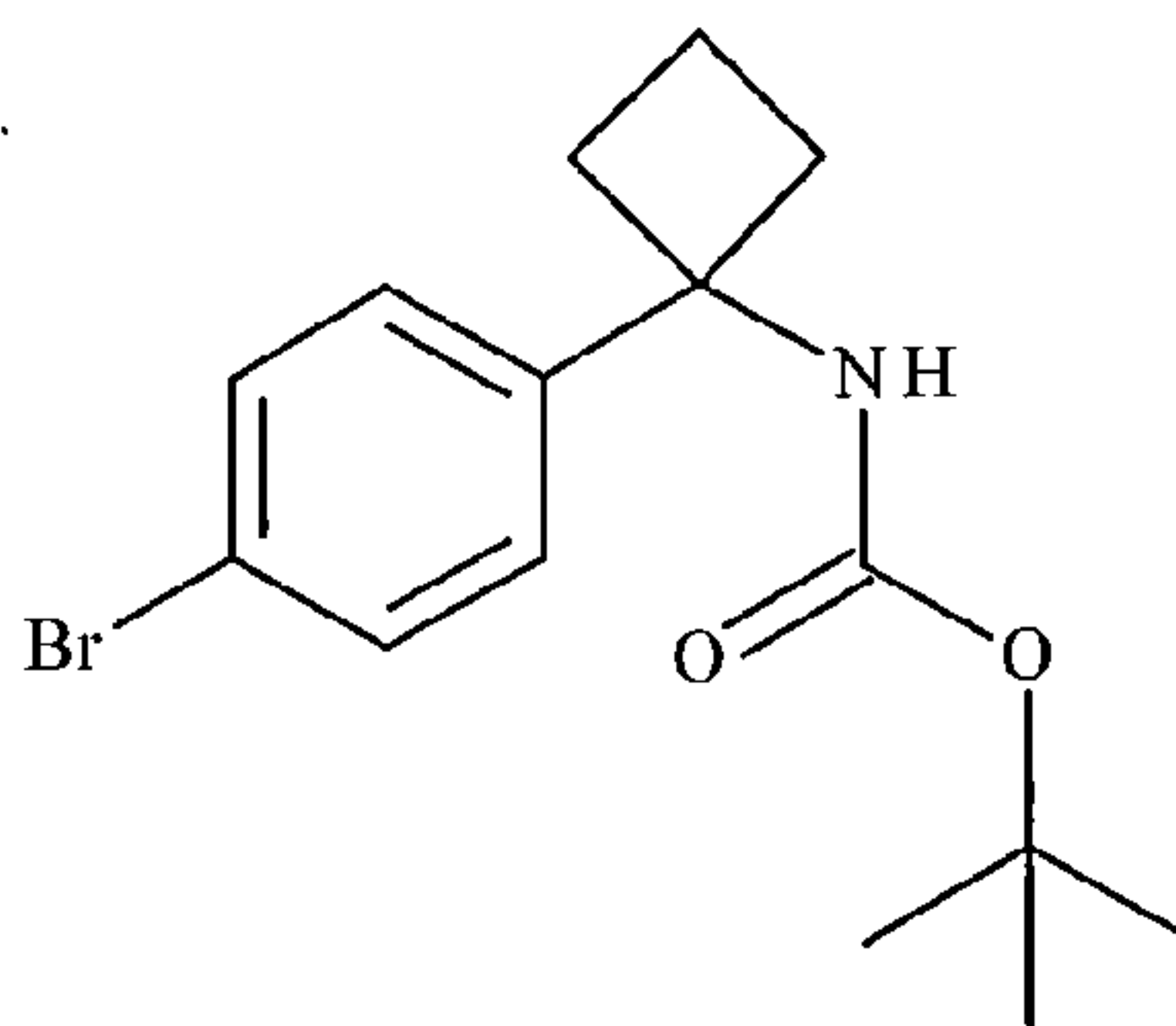
IR (cm⁻¹): 3373, 1681

**594****Intermédiaire 608 :**

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

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**

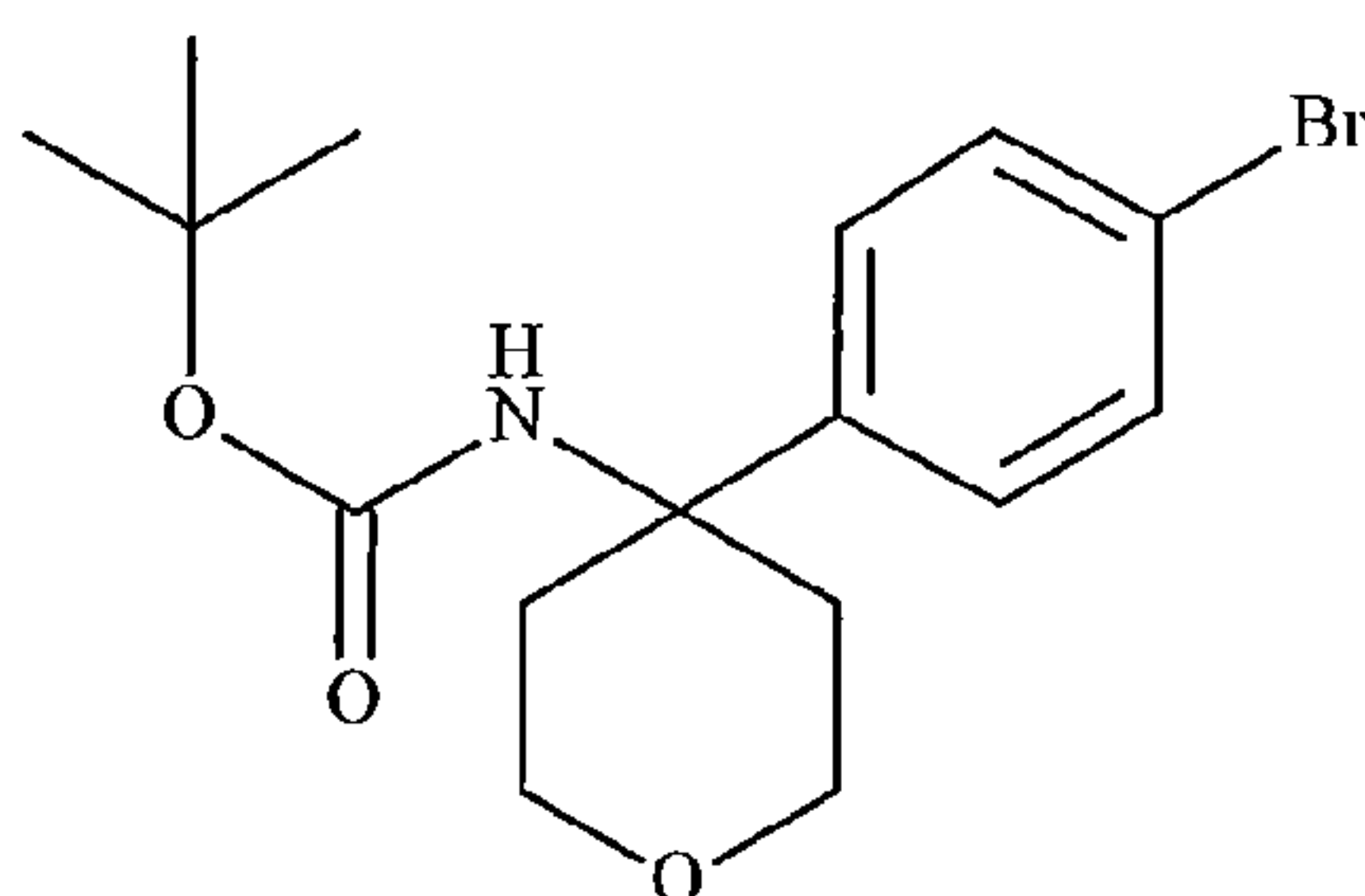
-90-

Intermédiaire 623 :

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

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

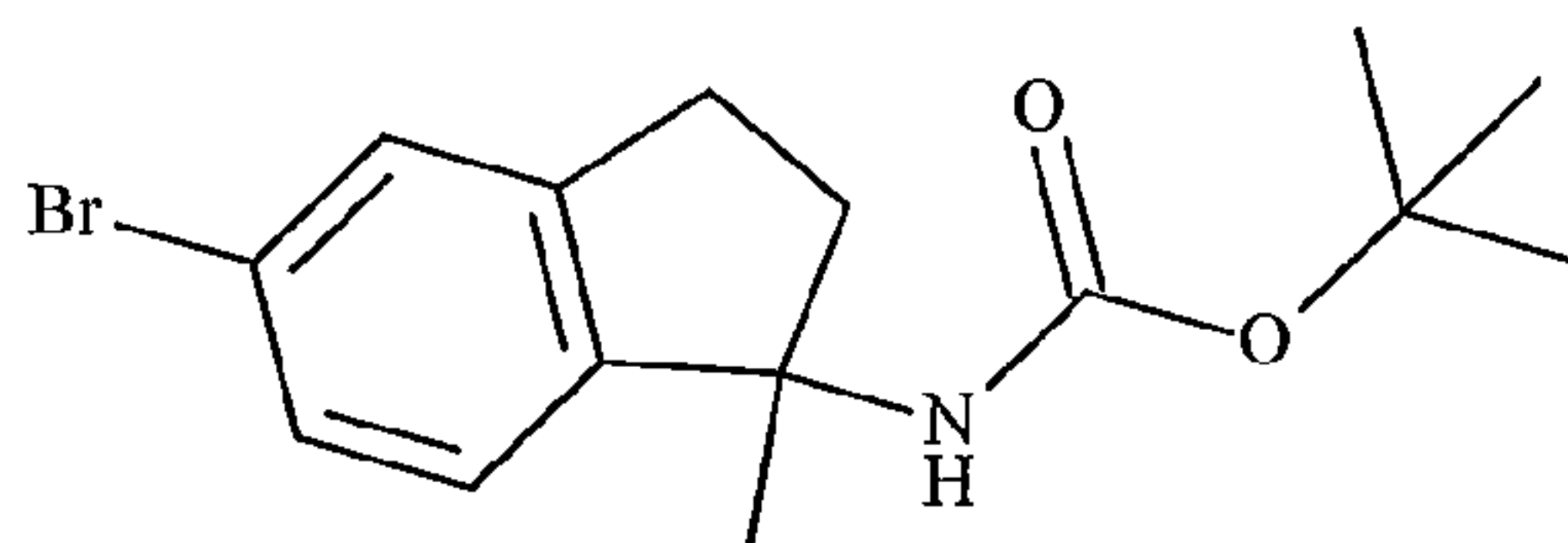
IR (cm^{-1}) : 3255-3135, 1692

**623****Intermédiaire 633 :**

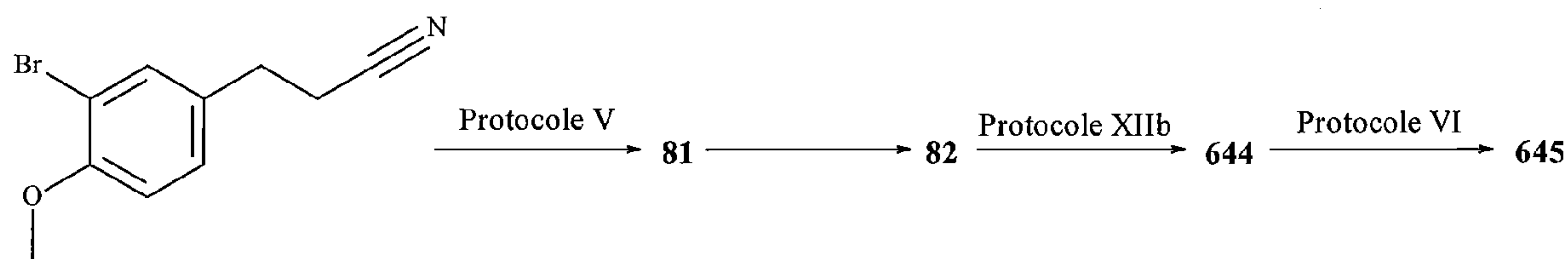
Obtenu à partir de la 5-bromoindèn-1-one commerciale selon la procédure utilisée pour préparer l'intermédiaire **87**

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

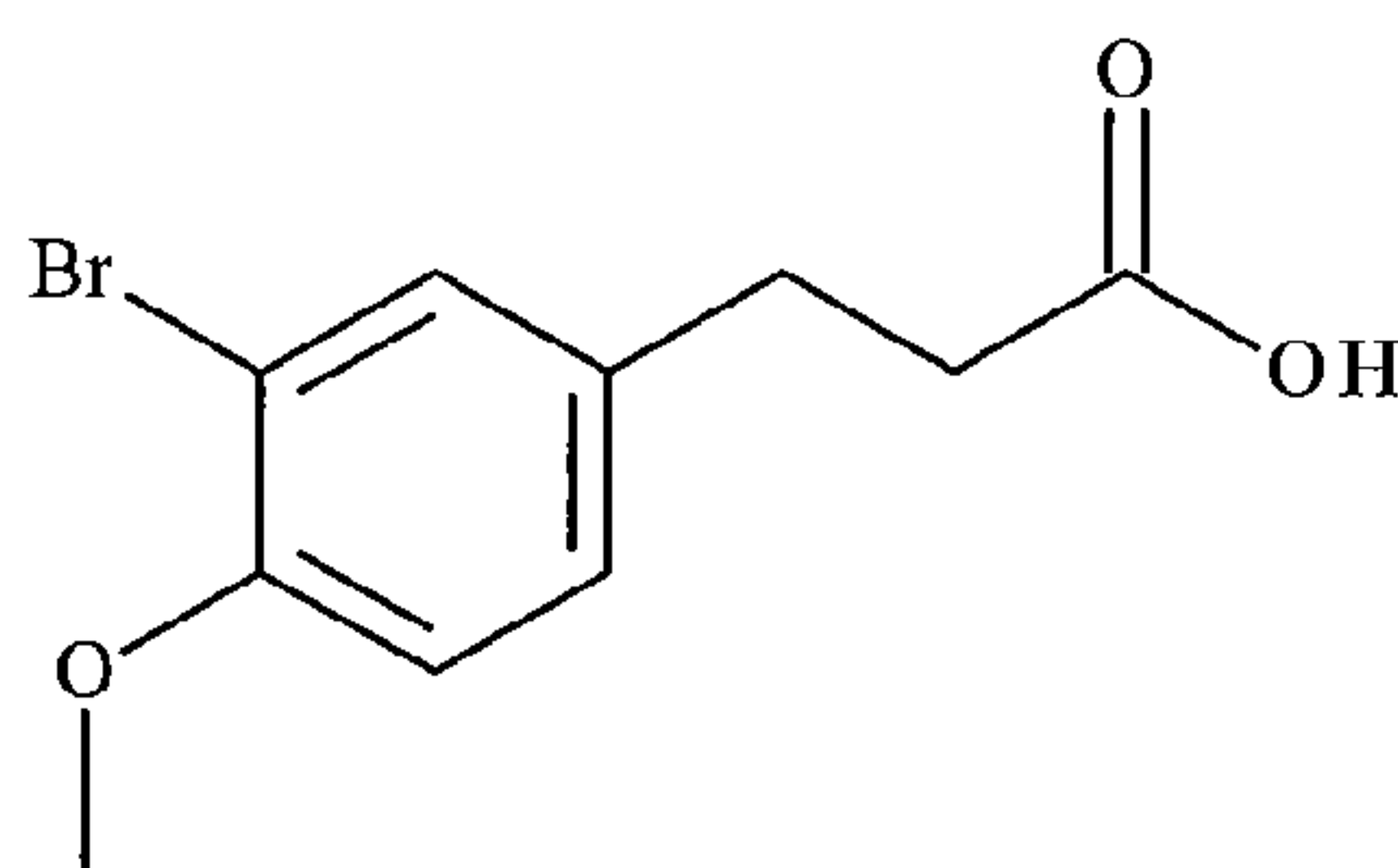
IR (cm^{-1}): 3347, 1694

**633**

-91-

Intermédiaire 645 :**Intermédiaire 81 :**

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

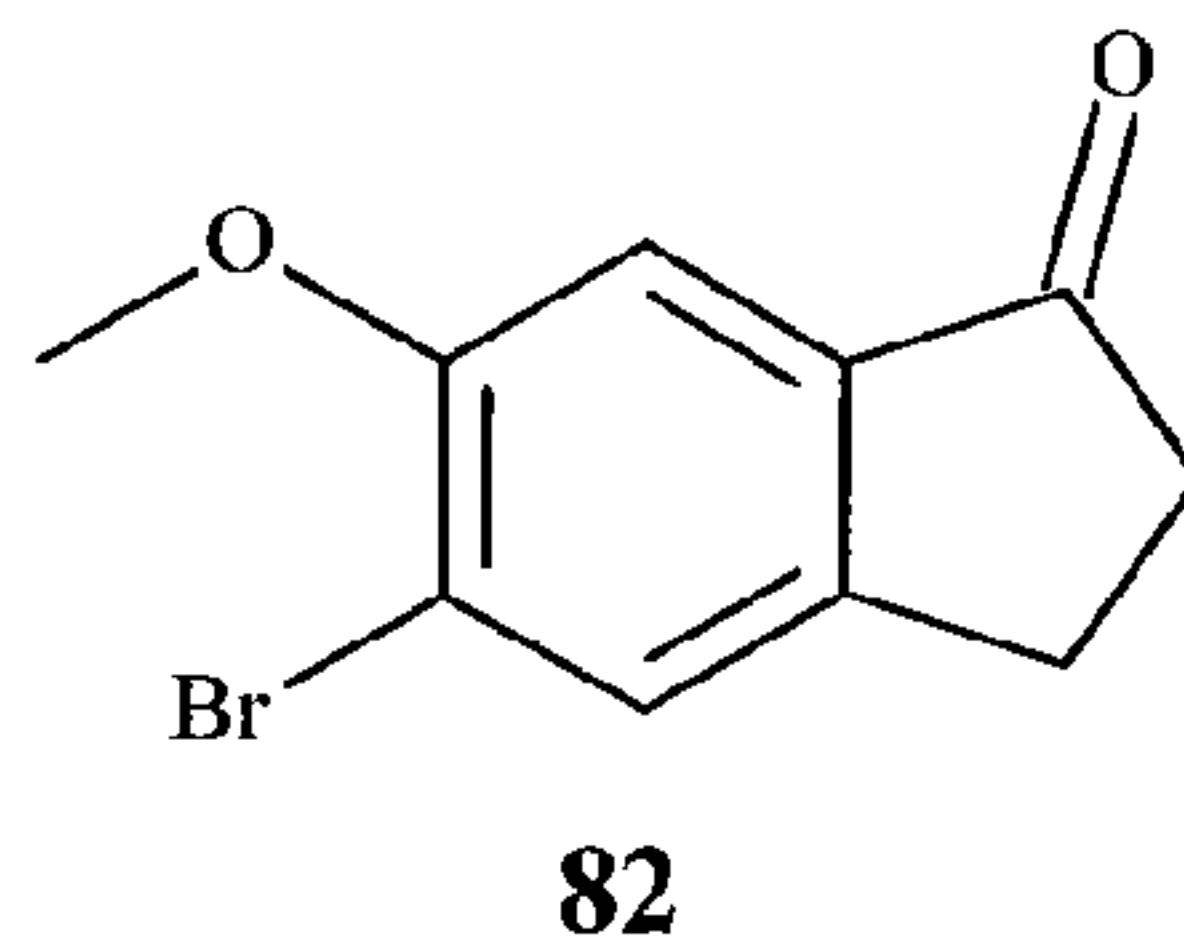
**81****Intermédiaire 82 :**

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

RMN ^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).

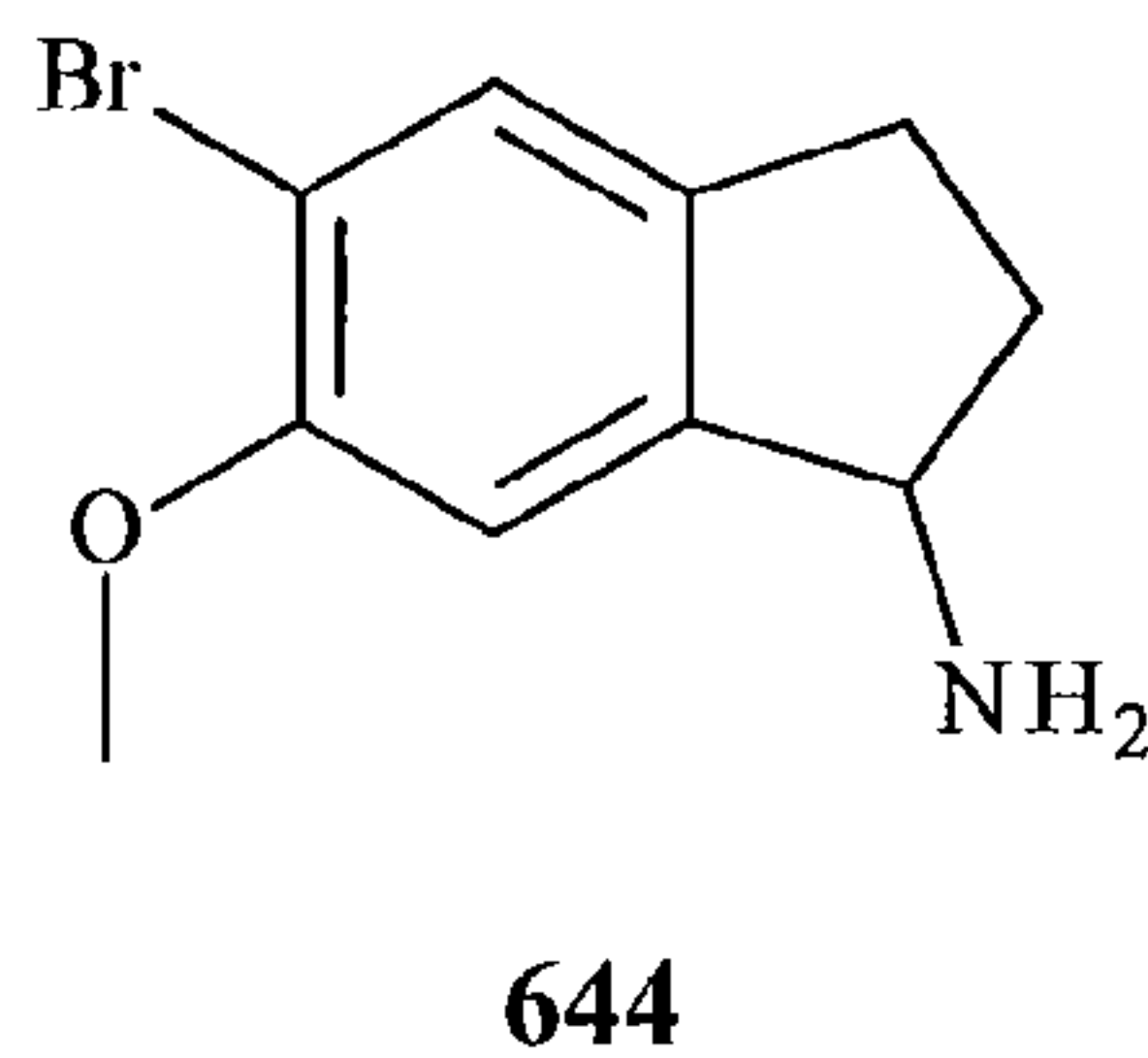
IR (cm^{-1}) : 1698

-92-

**Intermédiaire 644 :**

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

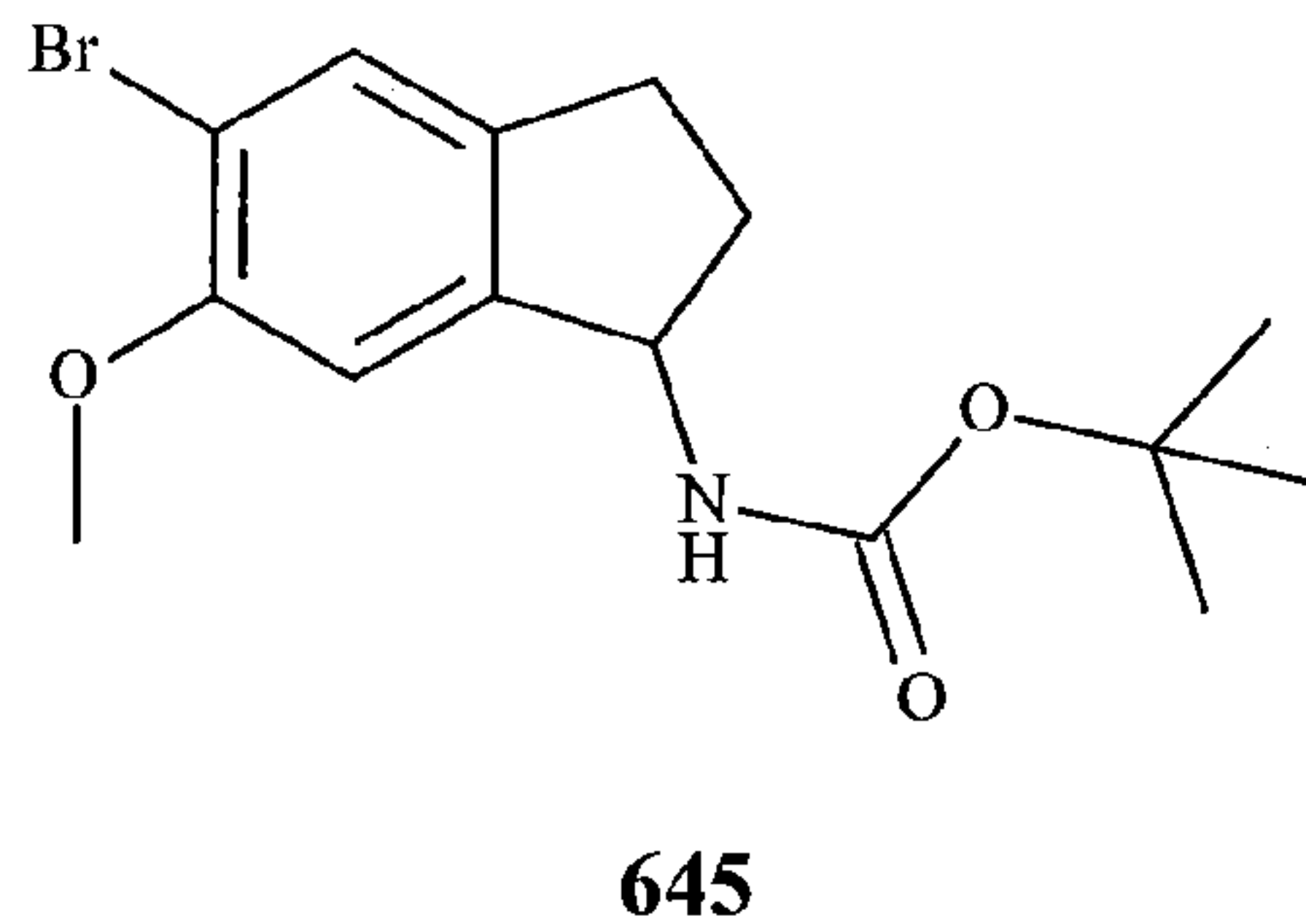
- 5 **RMN ^1H** (300MHz ; CDCl_3): 7,35 (s, 1H); 6,90 (s, 1H), 4,30 (t, 1H); 3,90 (s, 3H), 2,85-2,7 (2m, 2H), 2,50 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,50 (m, 2H)

**Intermédiaire 645 :**

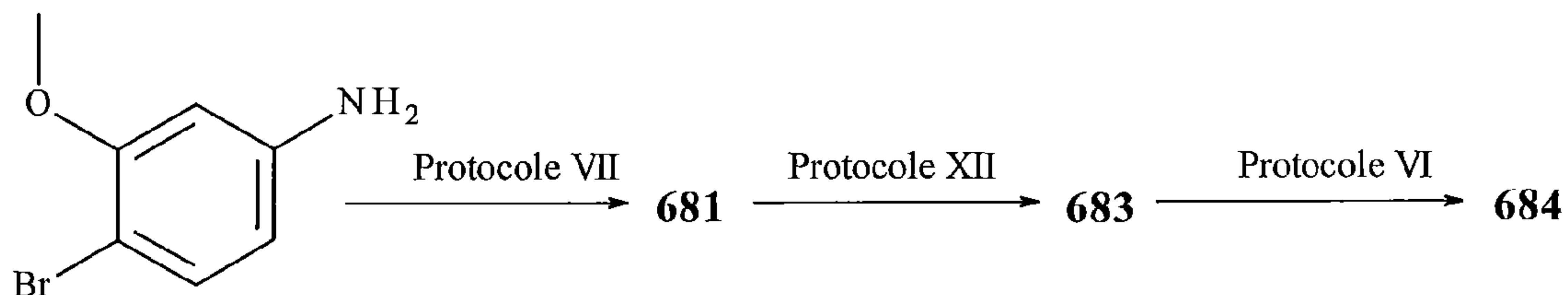
- 10 Obtenu par protection de l'intermédiaire **644** selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **158 (protocole VI)**

RMN ^1H (300MHz, 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



-93-

Intermédiaire 684 :

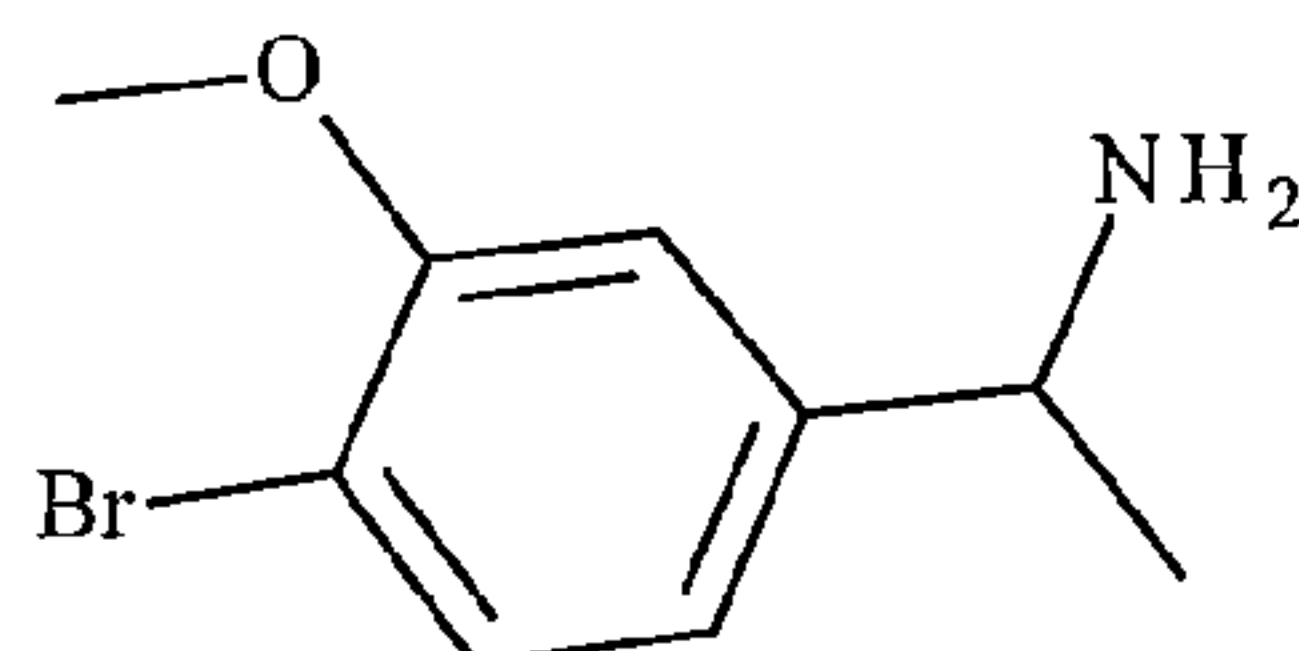
La synthèse de l'intermédiaire **681** est décrite au **protocole VII**

Intermédiaire 683 :

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

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

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

**683**

10

Intermédiaire 684 :

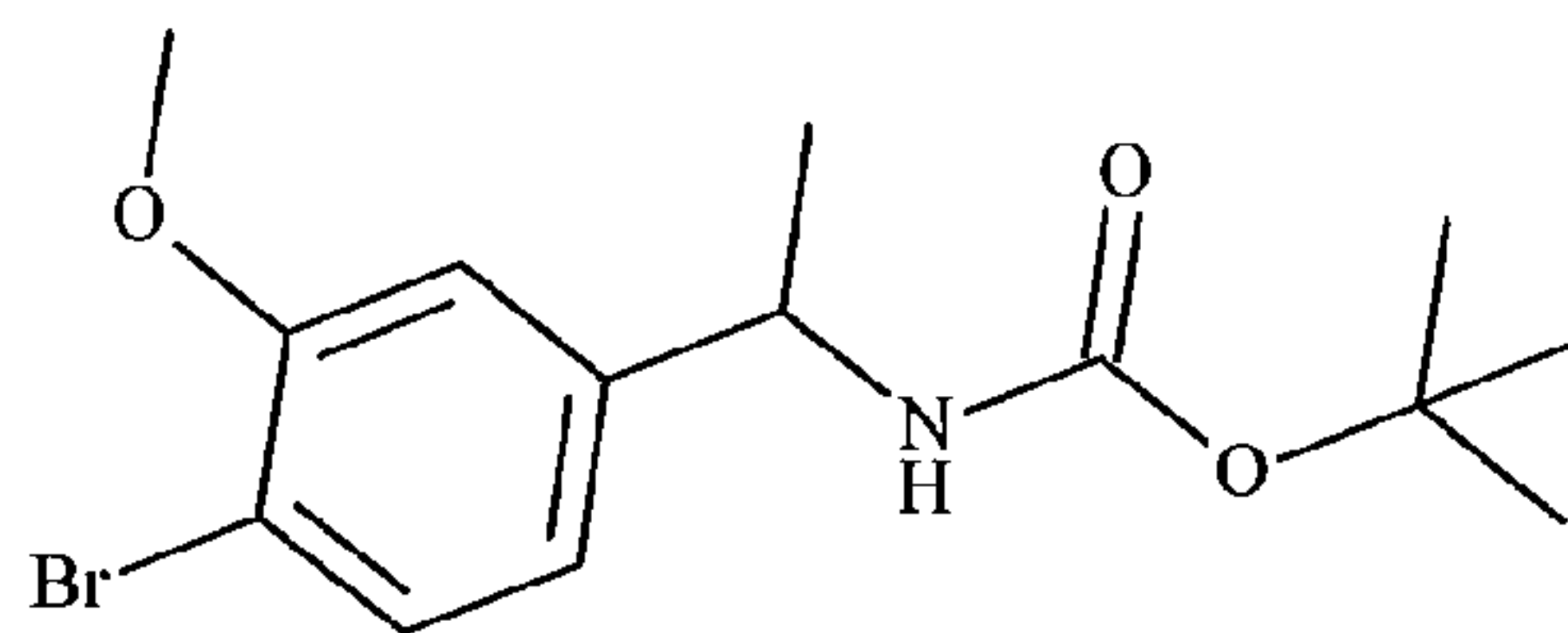
Obtenu par protection de l'intermédiaire **683** selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **158** (**protocole VI**)

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

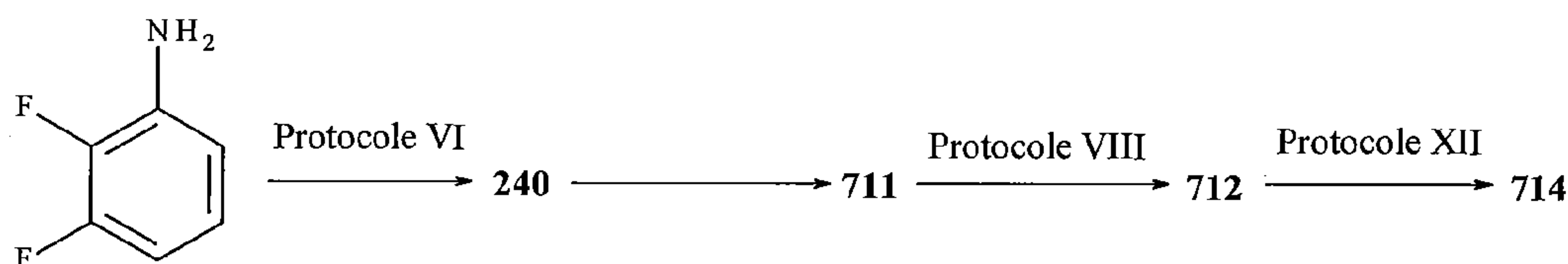
15

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

-94-



684

Intermédiaire 714 :5 **Intermédiaire 240 :****4-bromo-2,3-difluorobenzonitrile**

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

Intermédiaire 711 :10 **4-bromo-3-fluoro-2-(2-méthylpropoxy)benzonitrile**

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

Le milieu réactionnel est agité 72 heures à température ambiante, puis il est versé sur de l'eau et extrait par de l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄ puis concentrée. Le résidu est purifié sur gel de silice (éluant cyclohexane/chlorure de méthylène 70/30 à 0/100). L'intermédiaire **711** (4,1 g) est obtenu.

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

IR (cm⁻¹): 2240

20 **GC-EI** (70 eV): M⁺. = 271

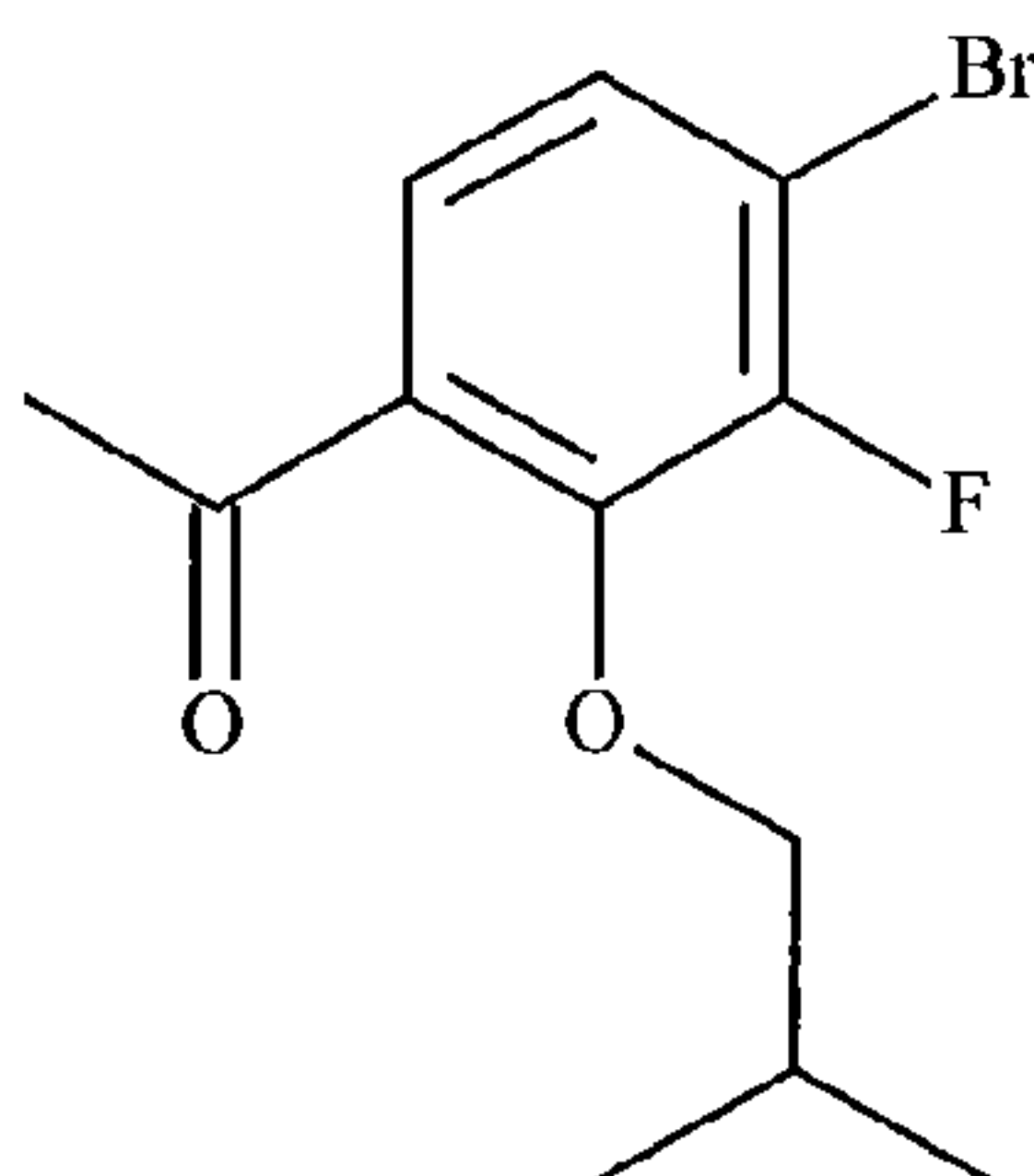
Intermédiaire 712 :

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

-95-

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

IR (cm^{-1}) : 1686



5

712

Intermédiaire 714 :

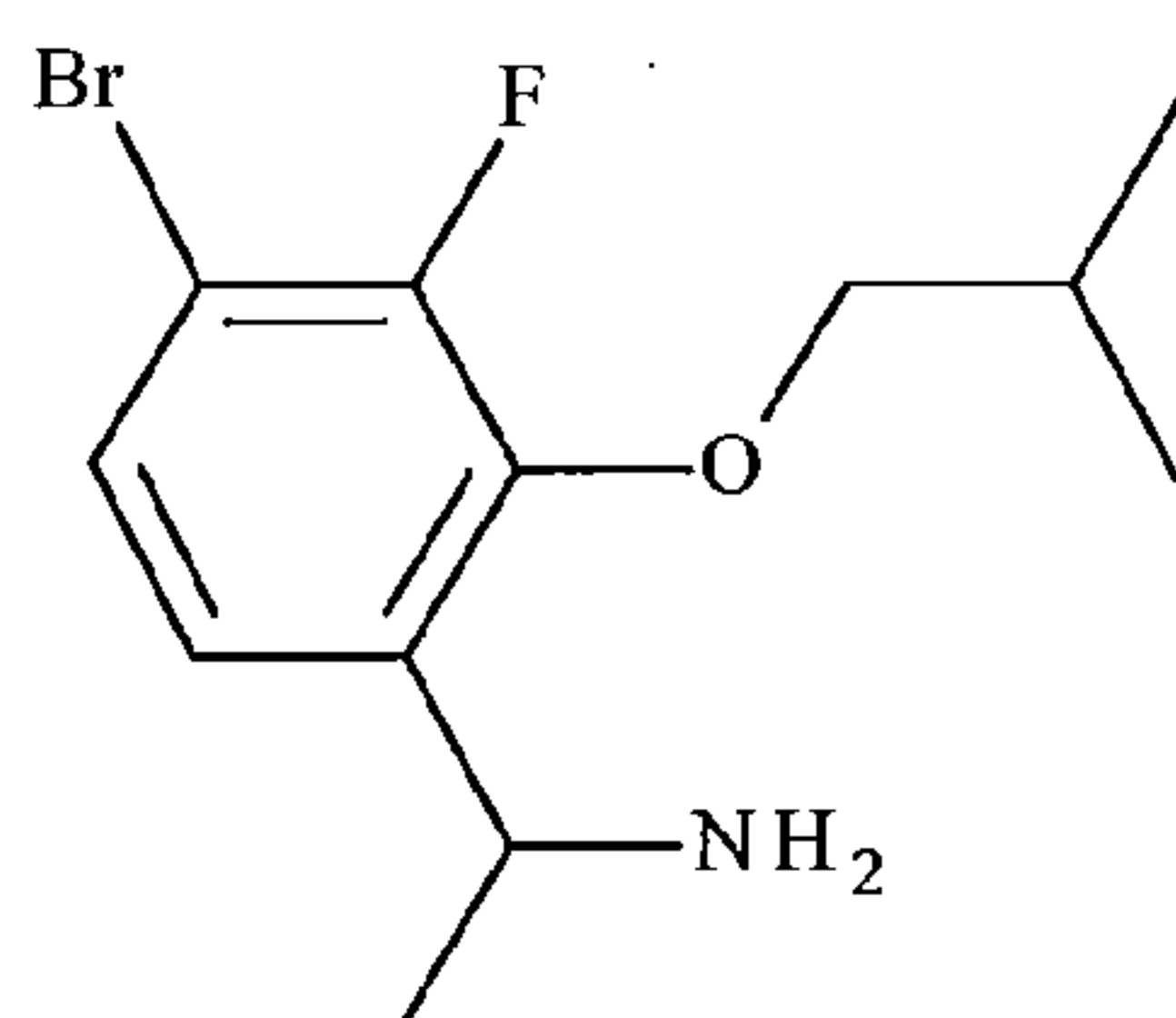
Obtenu à partir de l'intermédiaire **712** selon le **protocole XII**

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

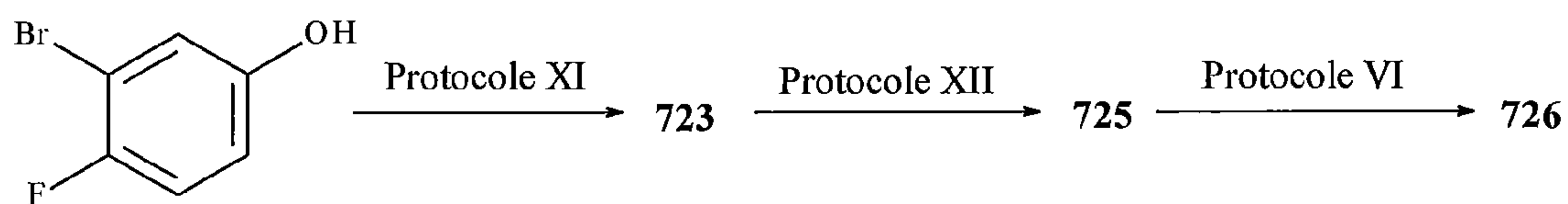
10

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

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

**714**

Intermédiaire 726 :



15

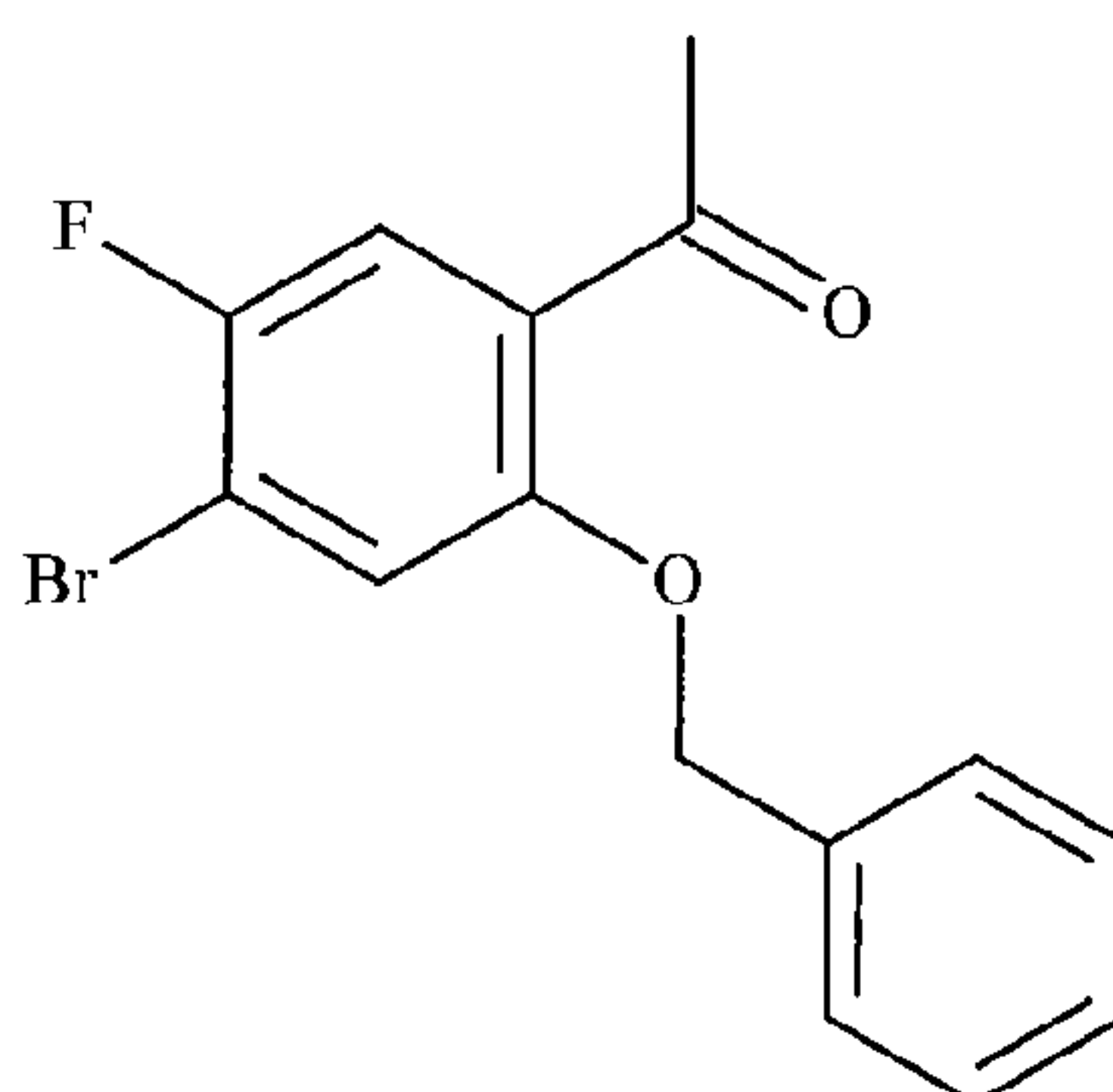
-96-

Intermédiaire 723 :Obtenu à partir du 3-bromo-4-fluorophénol commercial selon le **protocole XI**

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): 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)

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

IR (cm^{-1}) : 1662

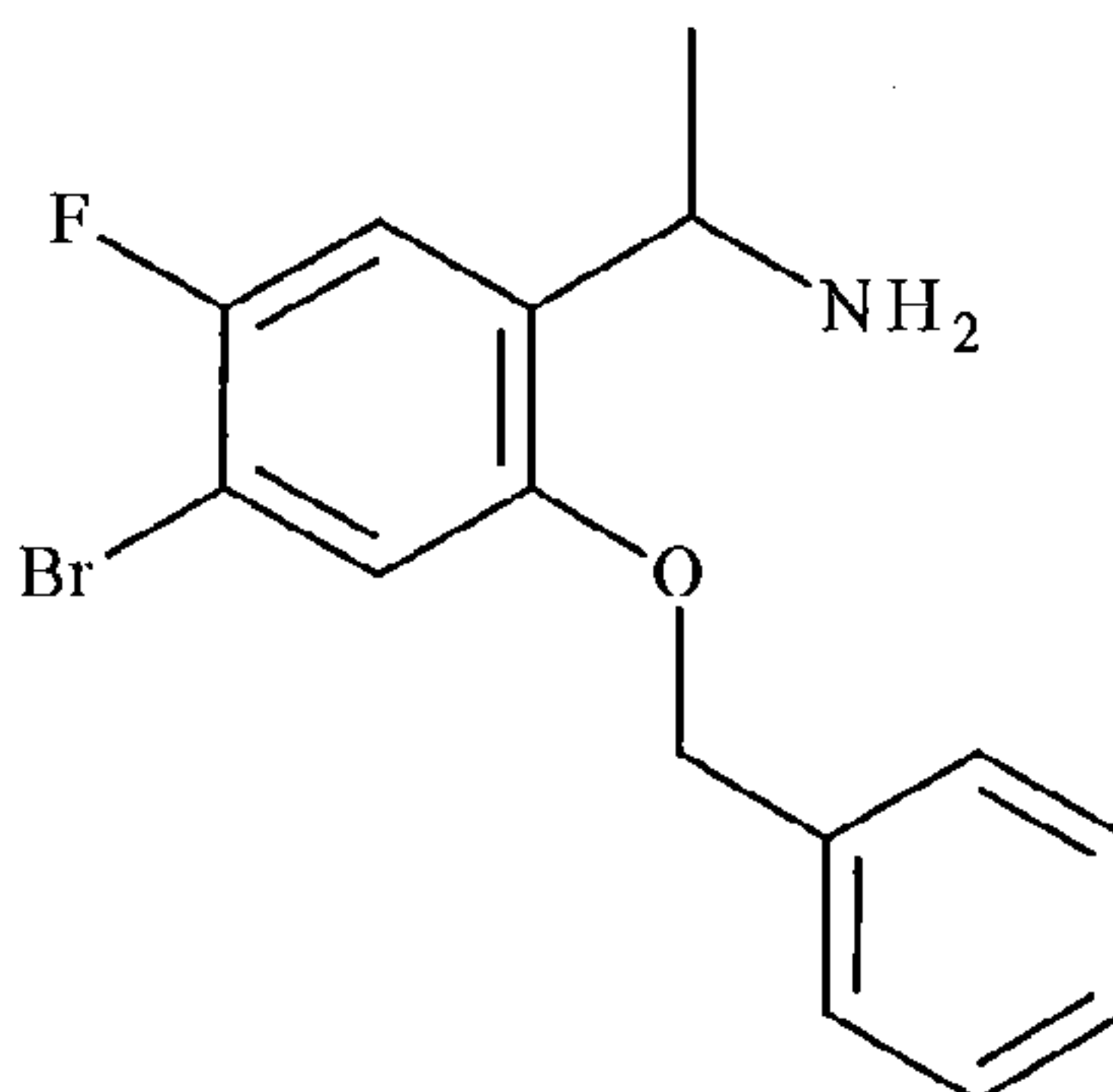
**723****Intermédiaire 725 :**

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

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

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

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

**725**

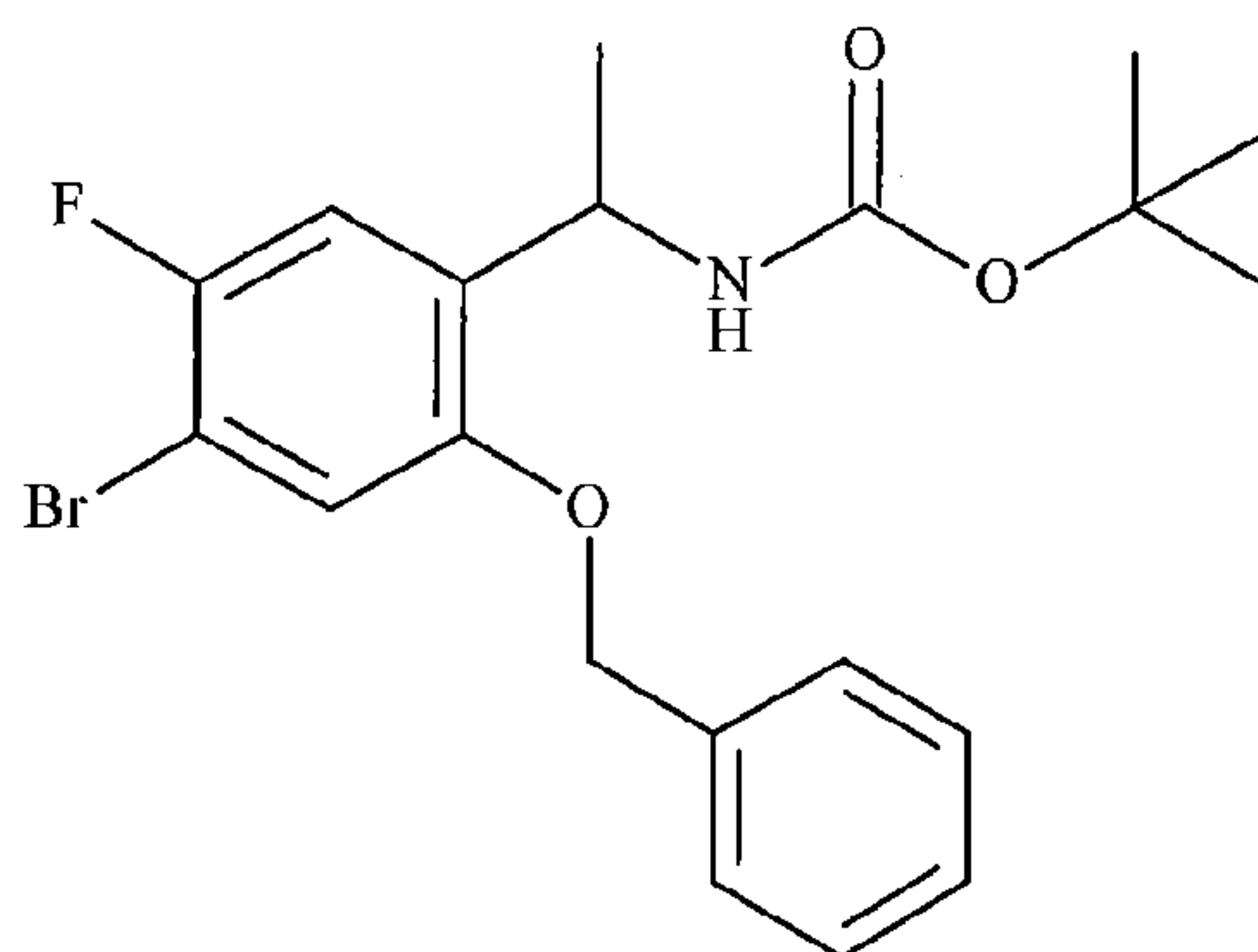
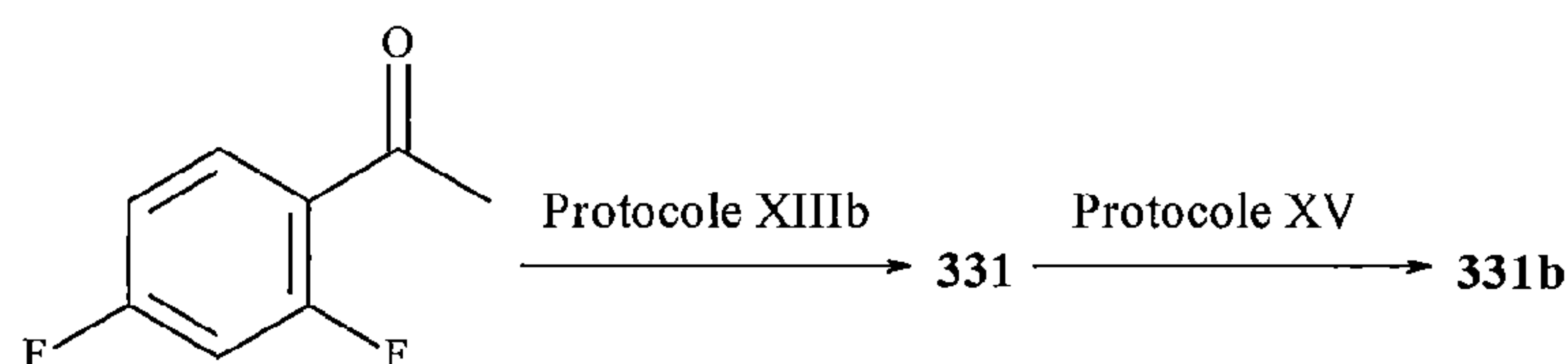
-97-

Intermédiaire 726 :

Obtenu par protection de l'intermédiaire **725** selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **158** (protocole VI)

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

IR (cm⁻¹): 3303, 1675

**726****Intermédiaire 331b :**

La synthèse de l'intermédiaire 331 est décrite au **protocole XIIIb**.

Intermédiaire 331b :

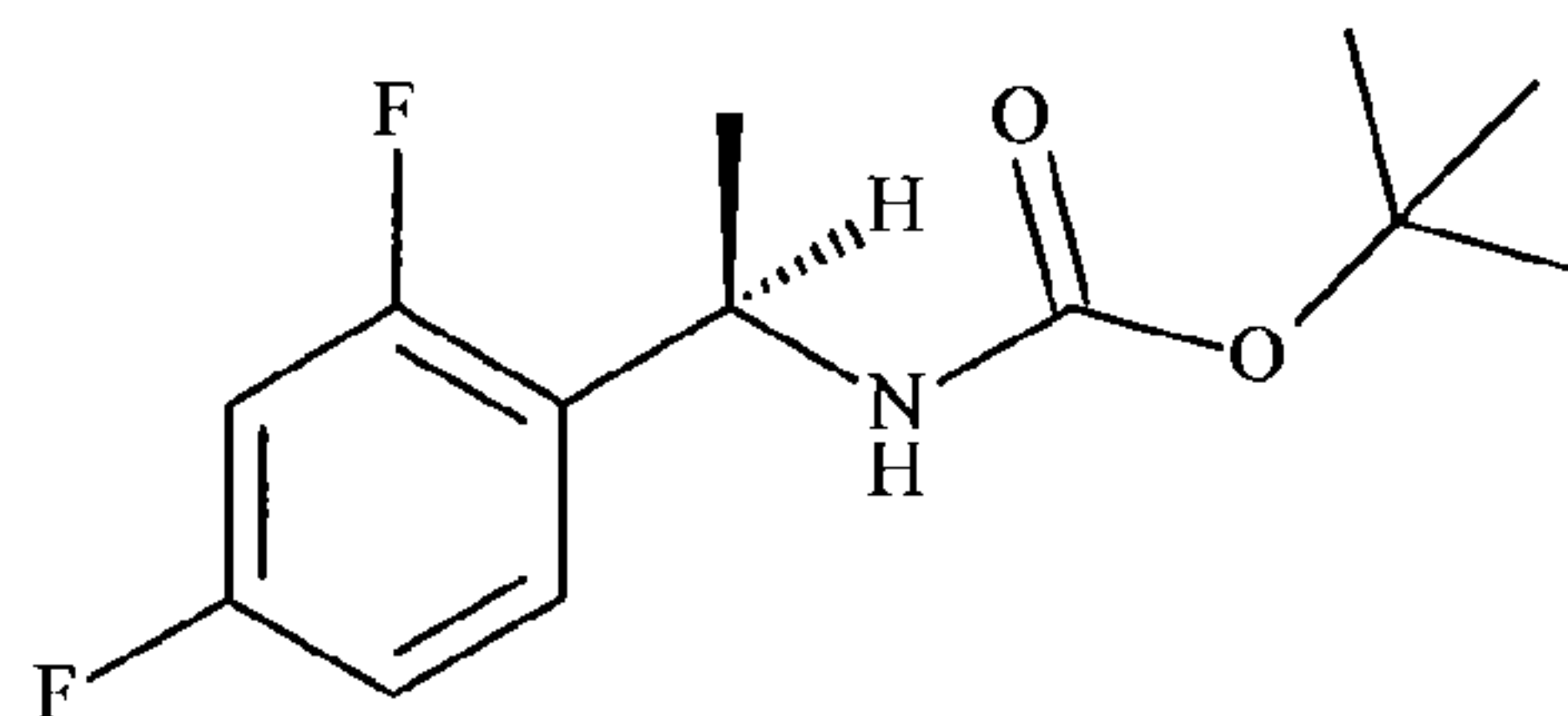
Obtenu à partir de l'intermédiaire **331** selon le **protocole XV**

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 7,46 (d large, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 1,34 (s large, 9H), 1,27 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3373, 1678

Excès énantiomérique > 99%

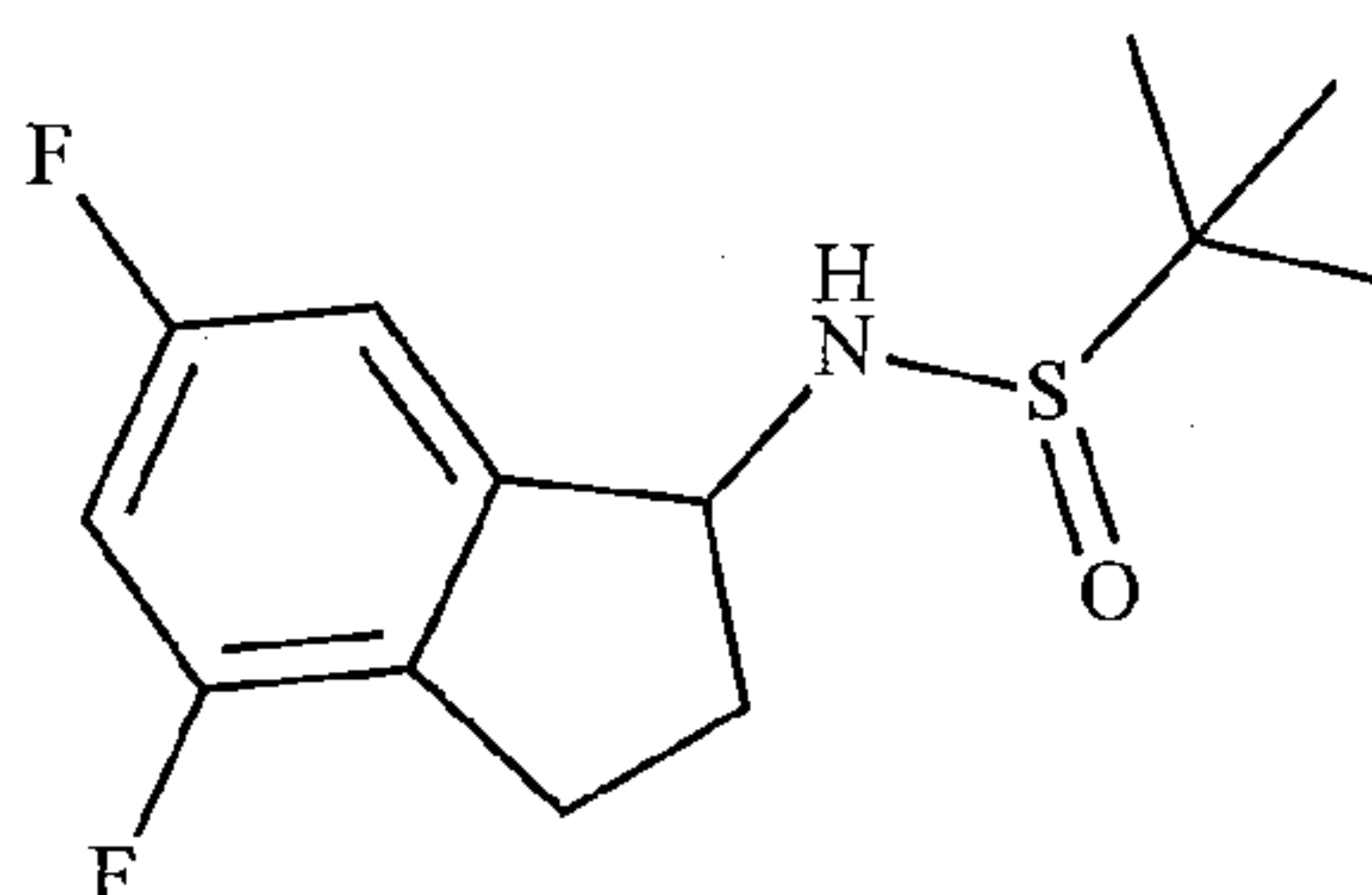
-98-

**331b****Intermédiaire 234 :**

Obtenu par réaction de la 4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-one commerciale et du (+/-)-2-méthyl-2-propanesulfinamide selon le **protocole XIII**

RMN ¹H (400/500MHz, DMSO-d₆): 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)

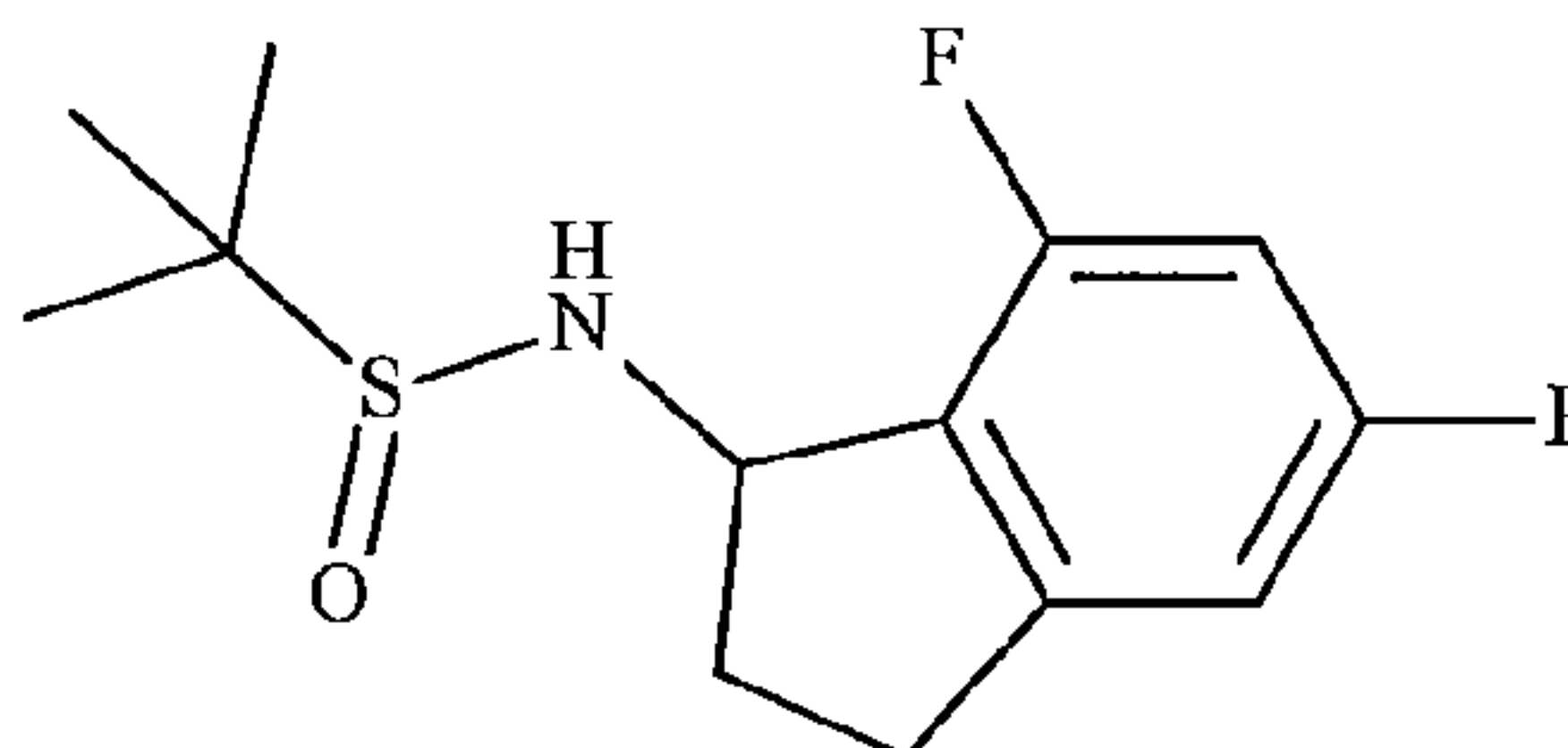
IR (cm⁻¹) : 3246

**234****Intermédiaire 260 :**

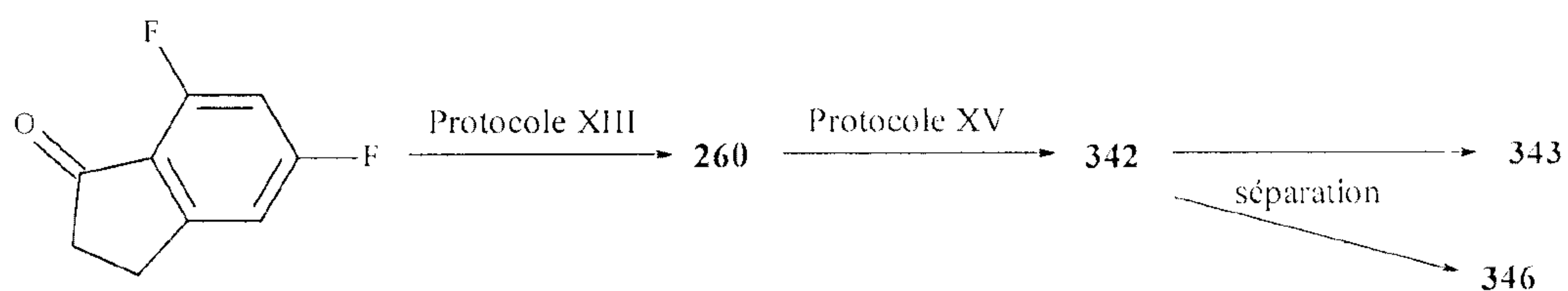
Obtenu par réaction de la 5,7-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-one commerciale et du (+/-)-2-méthyl-2-propanesulfinamide selon le **protocole XIII**

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): 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**

Intermédiaires 343 et 346 :

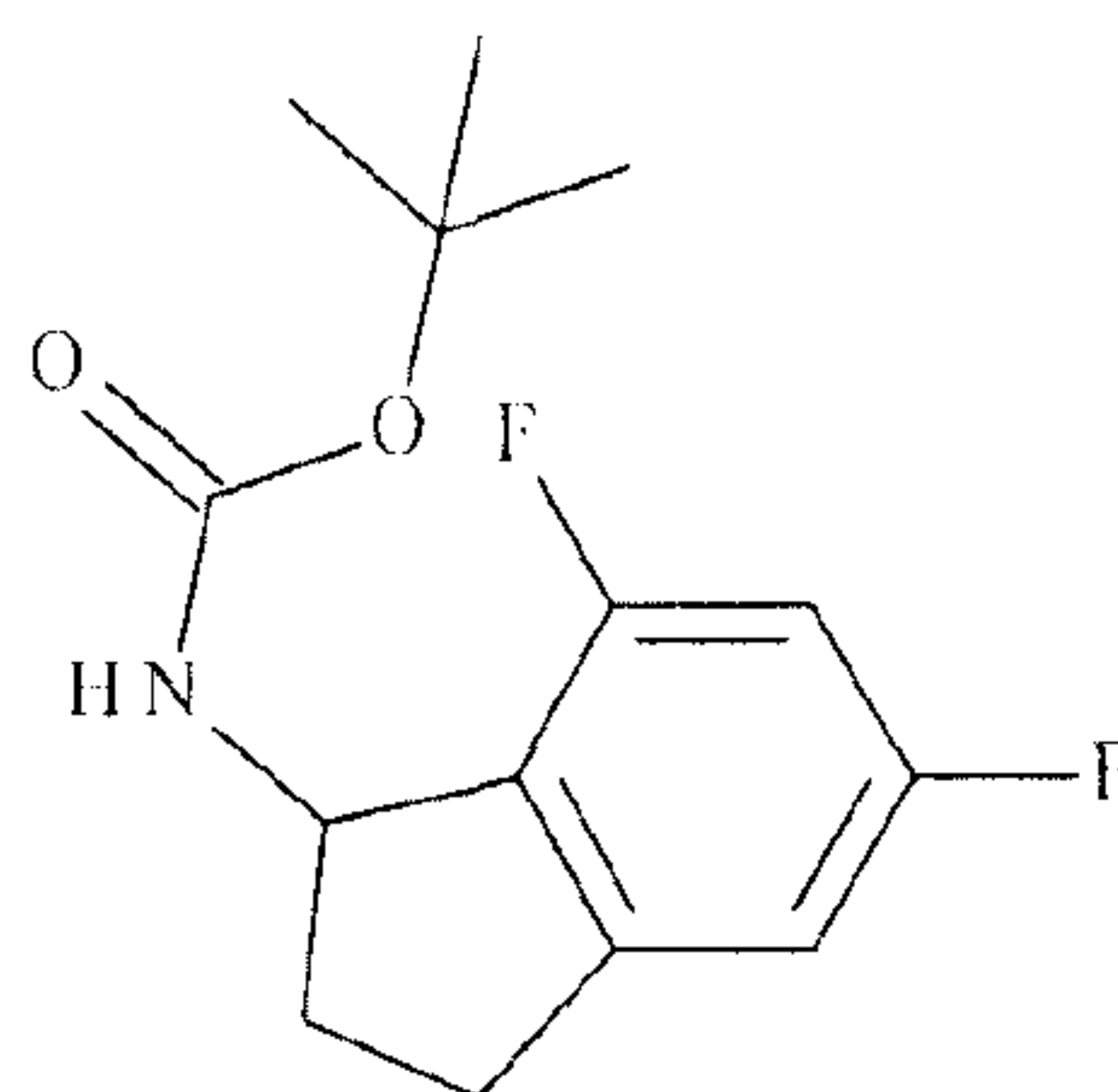


Intermédiaire 342 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **260** selon le **protocole XV**

- 5 **RMN ¹H** (400MHz, DMSO-d₆): 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 L'intermédiaire **342** (7,9 g) a été purifié par chromatographie haute pression sur support chiral (Colonne ChiralPak^{MC} IC, éluant éthanol/n-heptane 10/90, détection: 260 nm) pour donner les énantiomères **343** (3,7 g) et **346** (3,7 g).

Intermédiaire 343 :

pureté optique (Colonne ChiralPak^{MC} IC3: 3μm, 4,6x250mm, éluant éthanol/n-heptane

- 15 10/90, détection: 210 nm): >99%, intermédiaire **346** < à 1%

IR (cm⁻¹): 3355, 1680

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

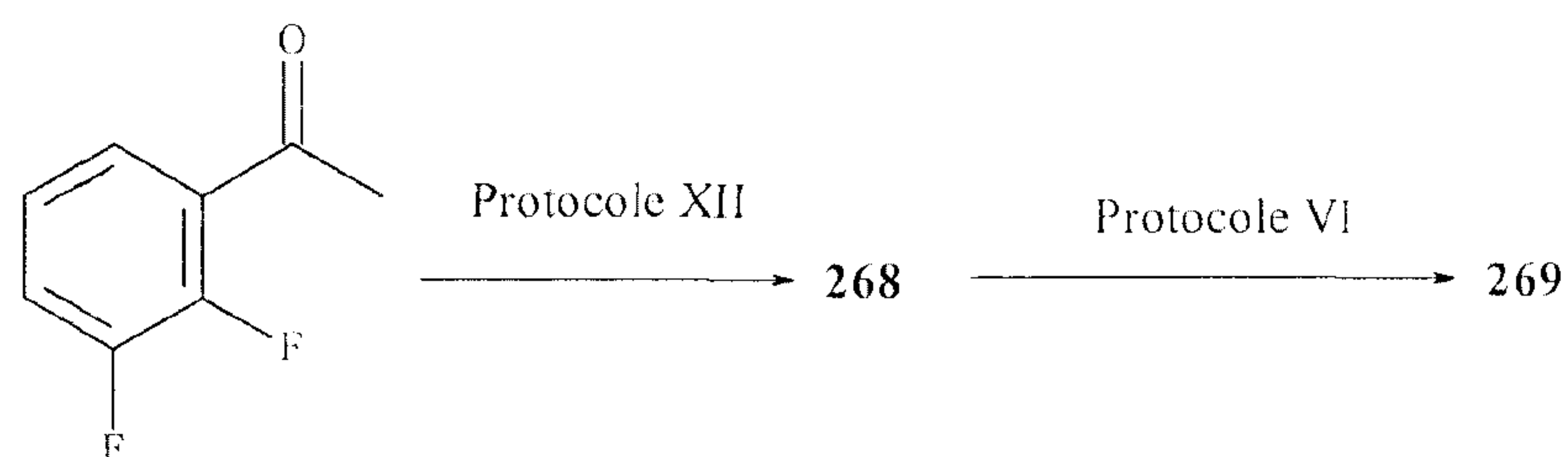
Intermédiaire 346 :

Pureté optique (Colonne ChiralPak^{MC} IC3: 3 μ m, 4,6x250mm, éluant éthanol/n-heptane 10/90, détection: 210 nm): >99%, intermédiaire **343** < à 1%

IR (cm⁻¹): 3354, 1678

5 α_D (589nm) = - 60,7 (c = 0,013 g/mL, EtOH) à 20°C

Intermédiaire 269 :

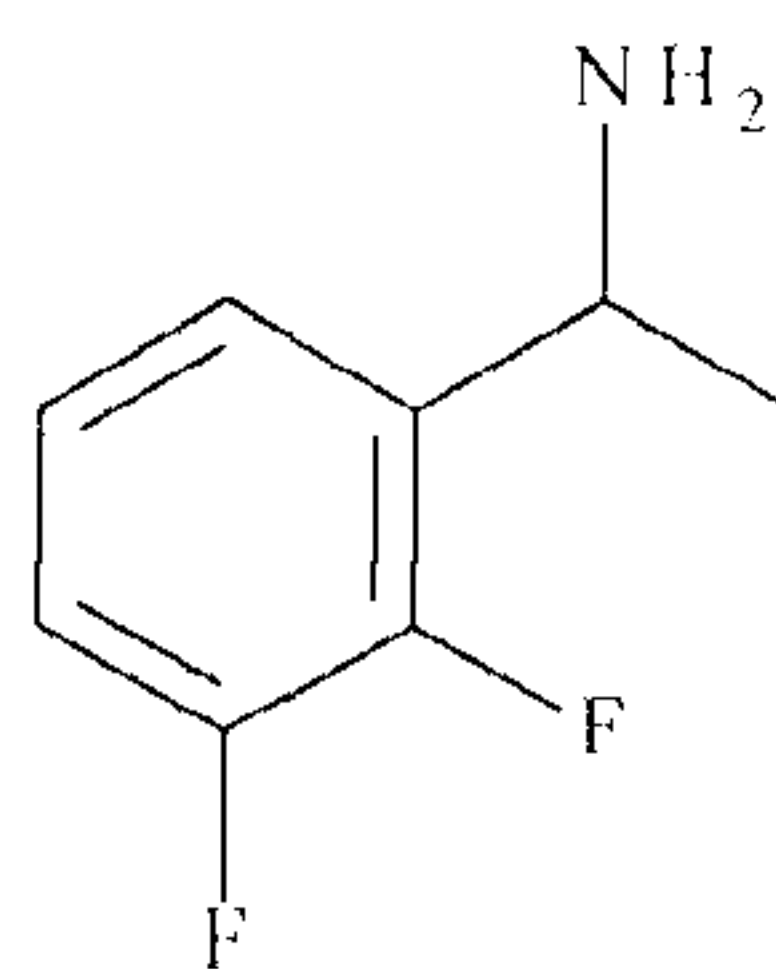


Intermédiaire 268 :

Obtenu à partir de la 1-(2,3-difluorophényl)éthanone commerciale selon le **protocole XII**

10 **RMN** ¹H (400MHz ; DMSO-d₆): 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

15 **Intermédiaire 269 :**

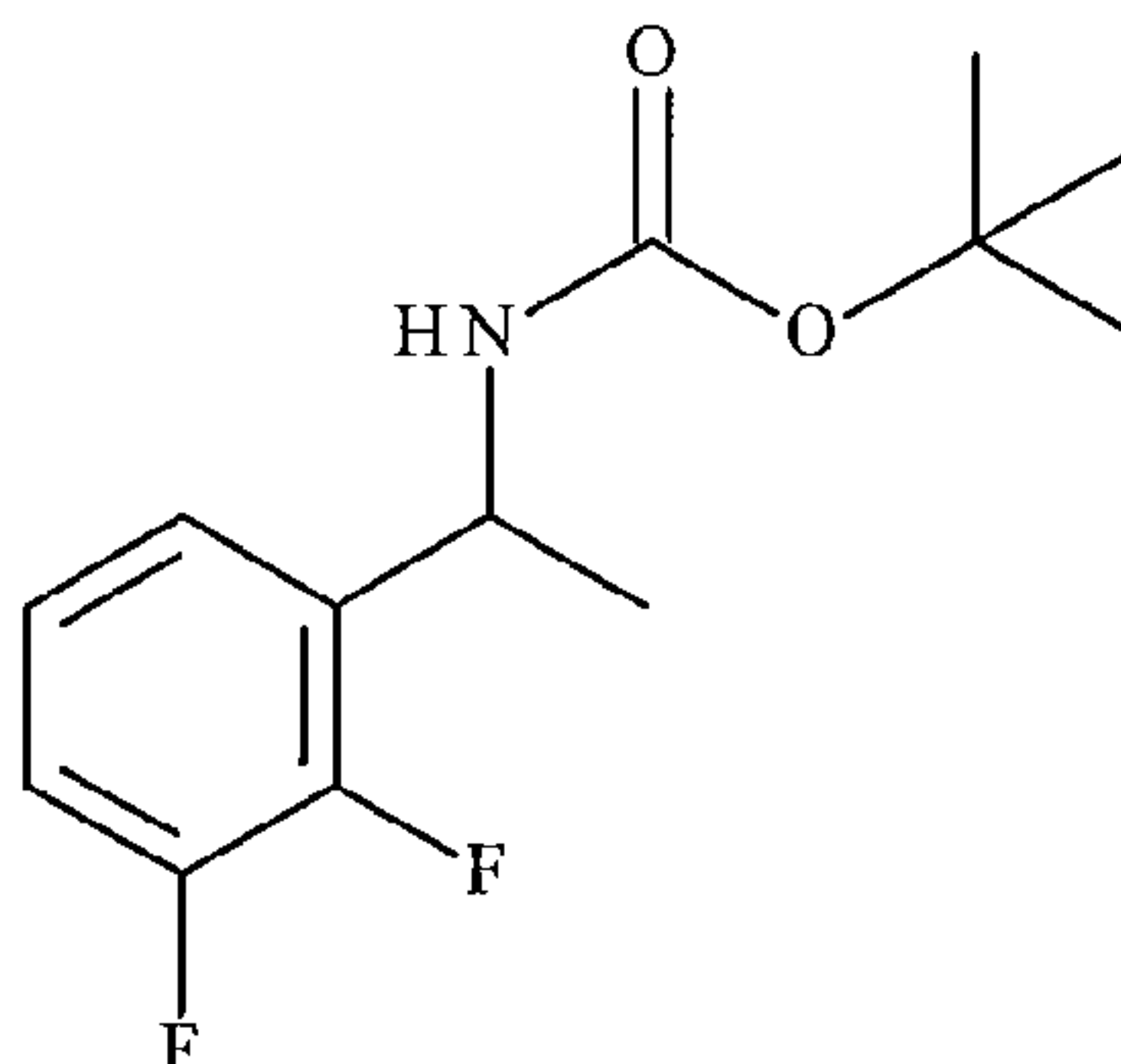
Obtenu par protection de l'intermédiaire **268** selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **158** (protocole VI)

-101-

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 7,53 (d, 1H), 7,20 (m, 3H), 4,90 (m, 1H), 1,35 (m, 9H), 1,30 (d, 3H), **IR (cm^{-1})**: 3377, 1681

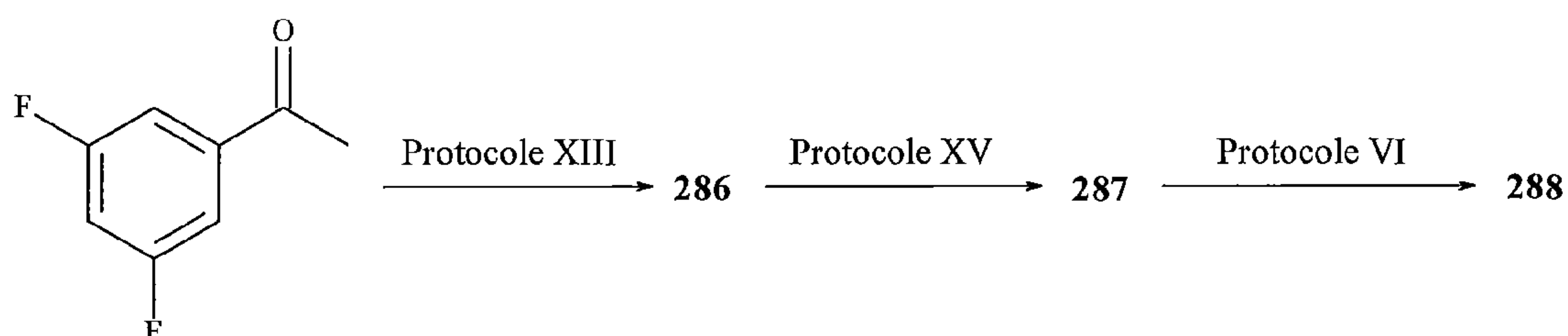
RMN ^{19}F : -140, -146

GC-EI (70 eV): 257,1



269

Intermédiaire 288 :



Les préparations respectives des intermédiaires **286** et **287** sont décrites dans les protocoles **XIII** et **XV**.

Intermédiaire 288 :

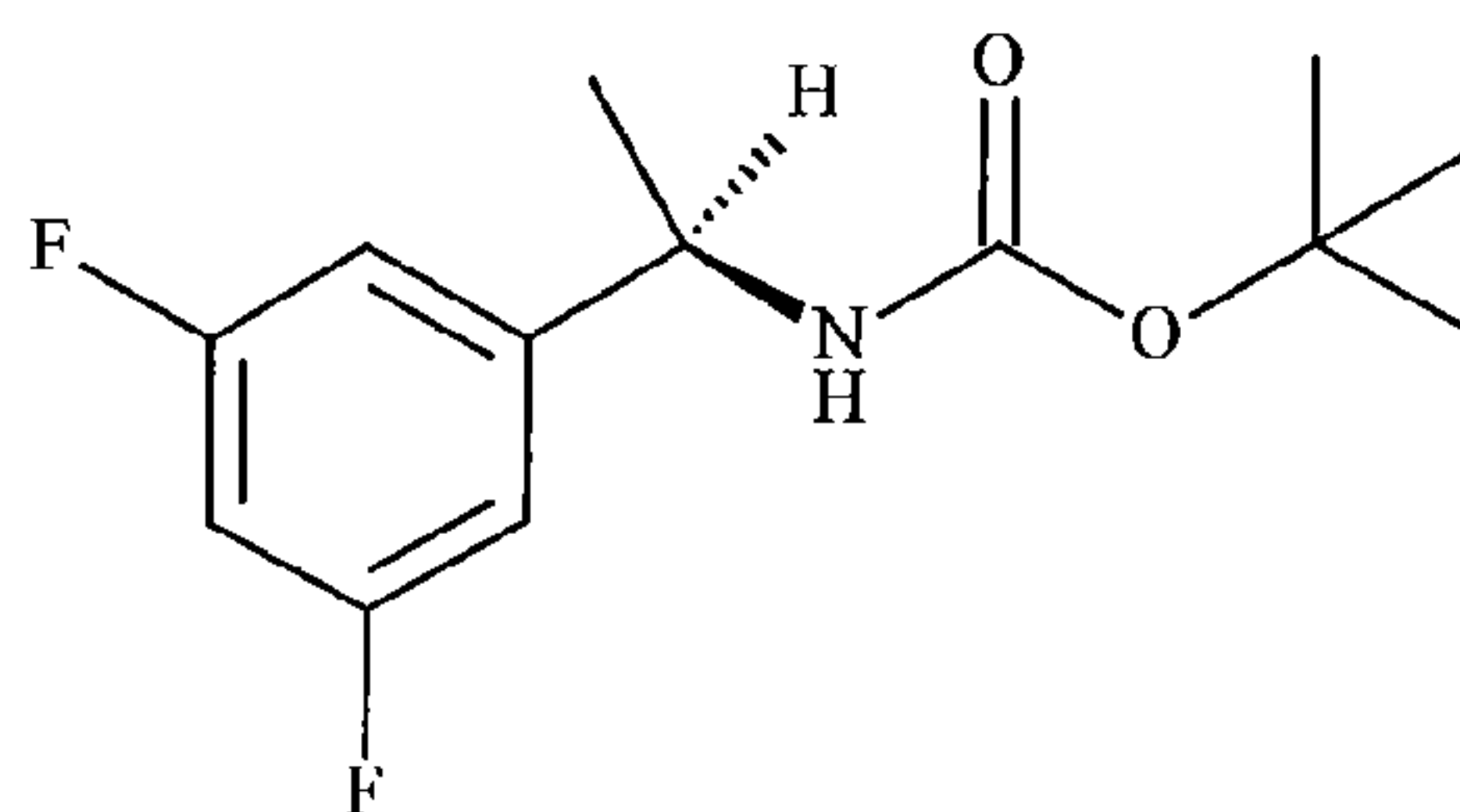
Obtenu par protection de l'intermédiaire **287** selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **158** (protocole **VI**)

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

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

α_D (589nm) = 58,22 (c = 0,0087 g/mL, méthanol) à 20°C

-102-



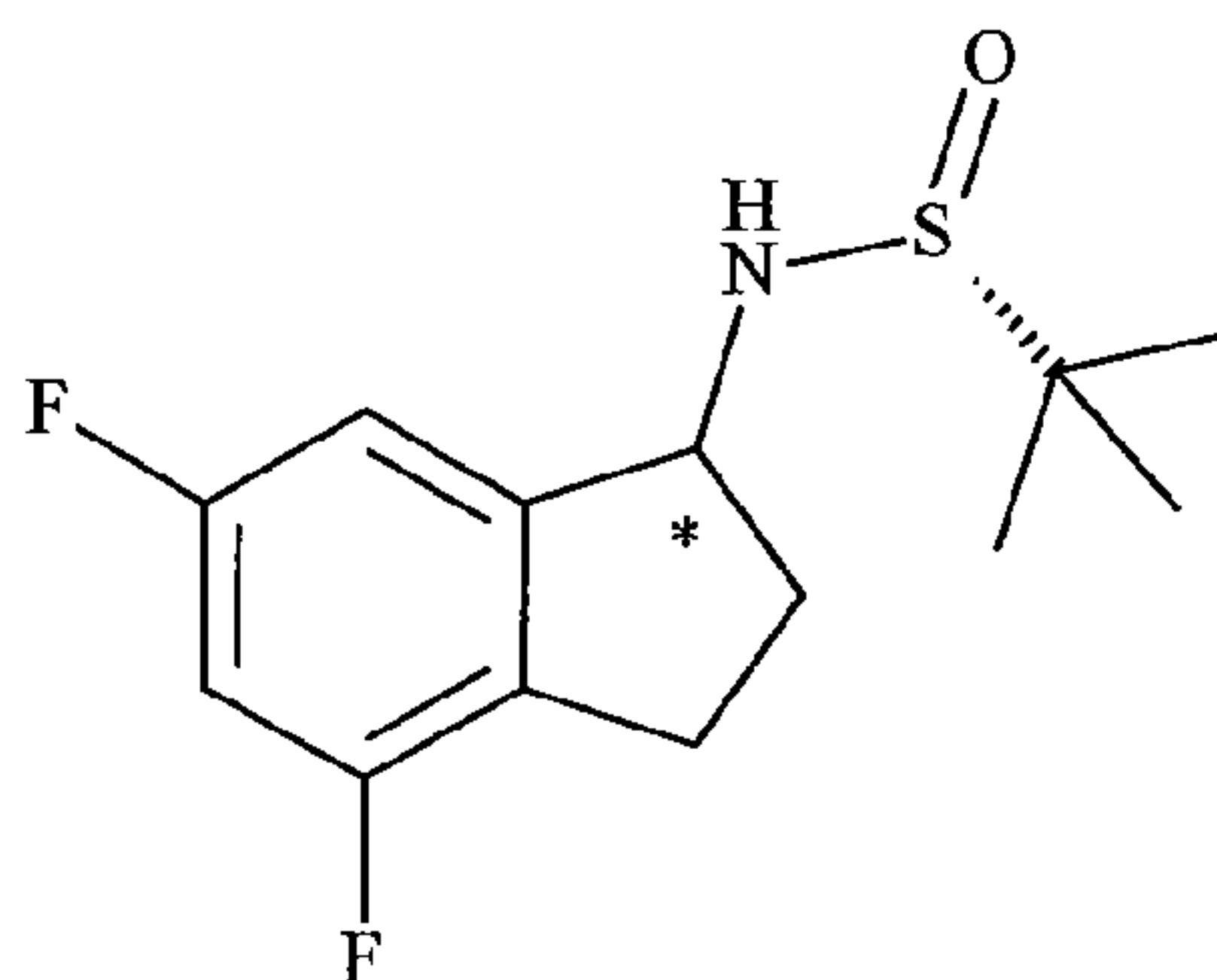
288

Intermédiaire 317 :

Obtenu par réaction de la 4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-one commerciale et du (*R*)-
5 (+)-2-méthyl-2-propanesulfinamide selon le **protocole XIIIb**

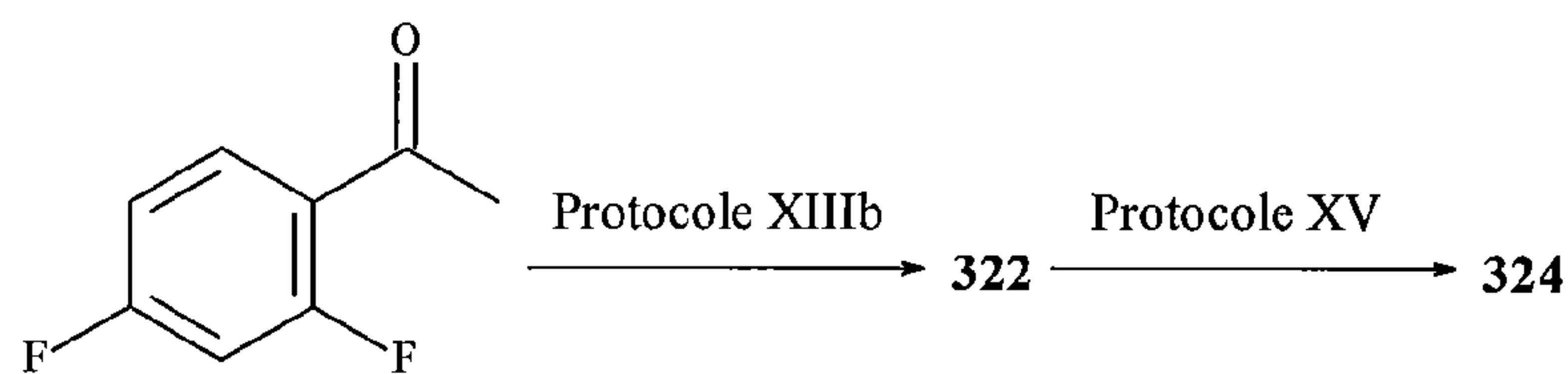
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 7,29 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 5,91 (d, 1H), 4,79 (m, 1H),
2,9-2,7 (m, 2H), 2,45-1,99 (m, 2H), 1,15 (s, 9H)

IR (cm⁻¹) : 3207



317

10

Intermédiaire 324 :

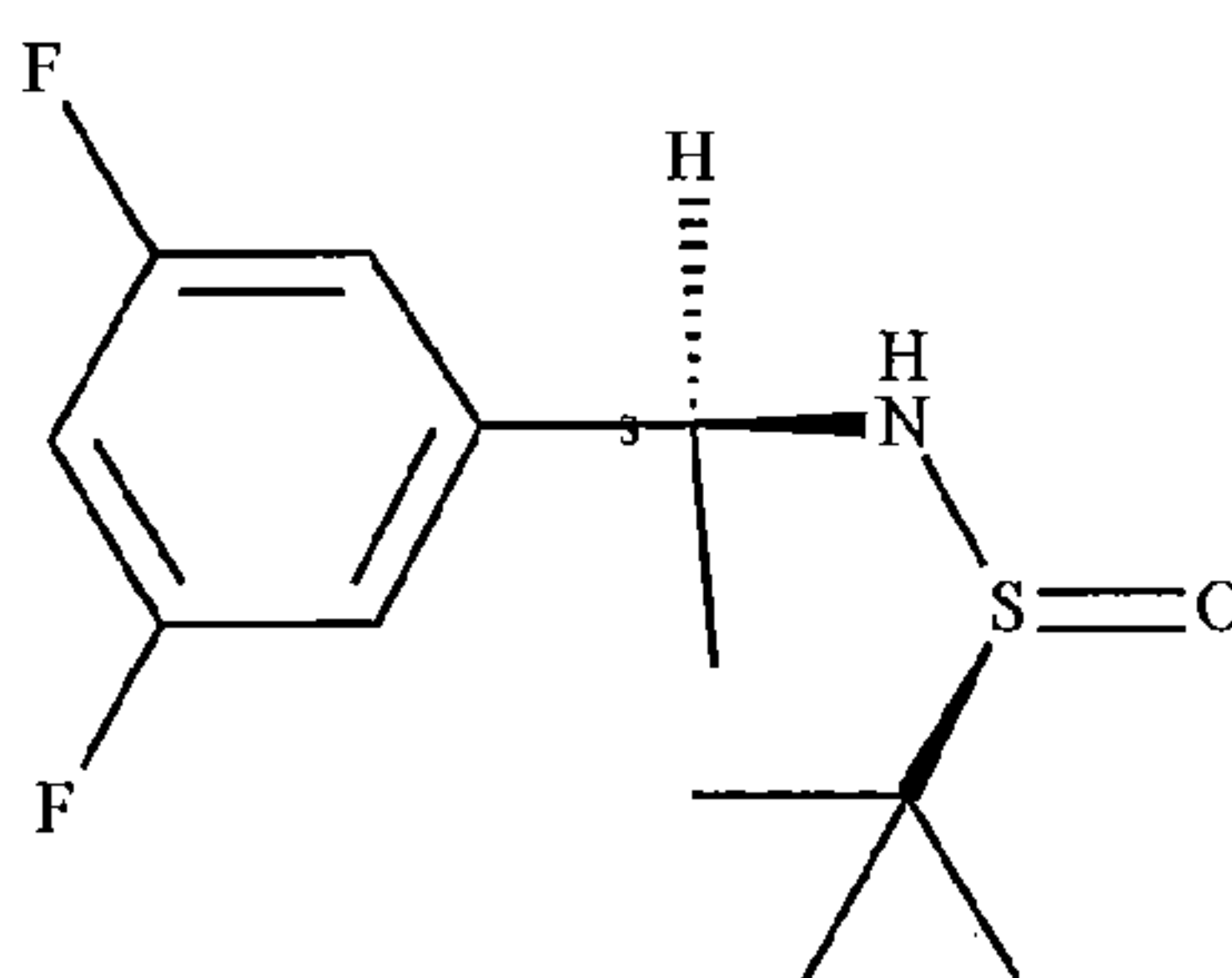
-103-

Intermédiaire 322 :

Obtenu par réaction de la 3,5-difluoroacétophénone commerciale et du (*S*)-(-)-2-méthyl-2-propanesulfonamide selon le **protocole XIIIb**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): 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

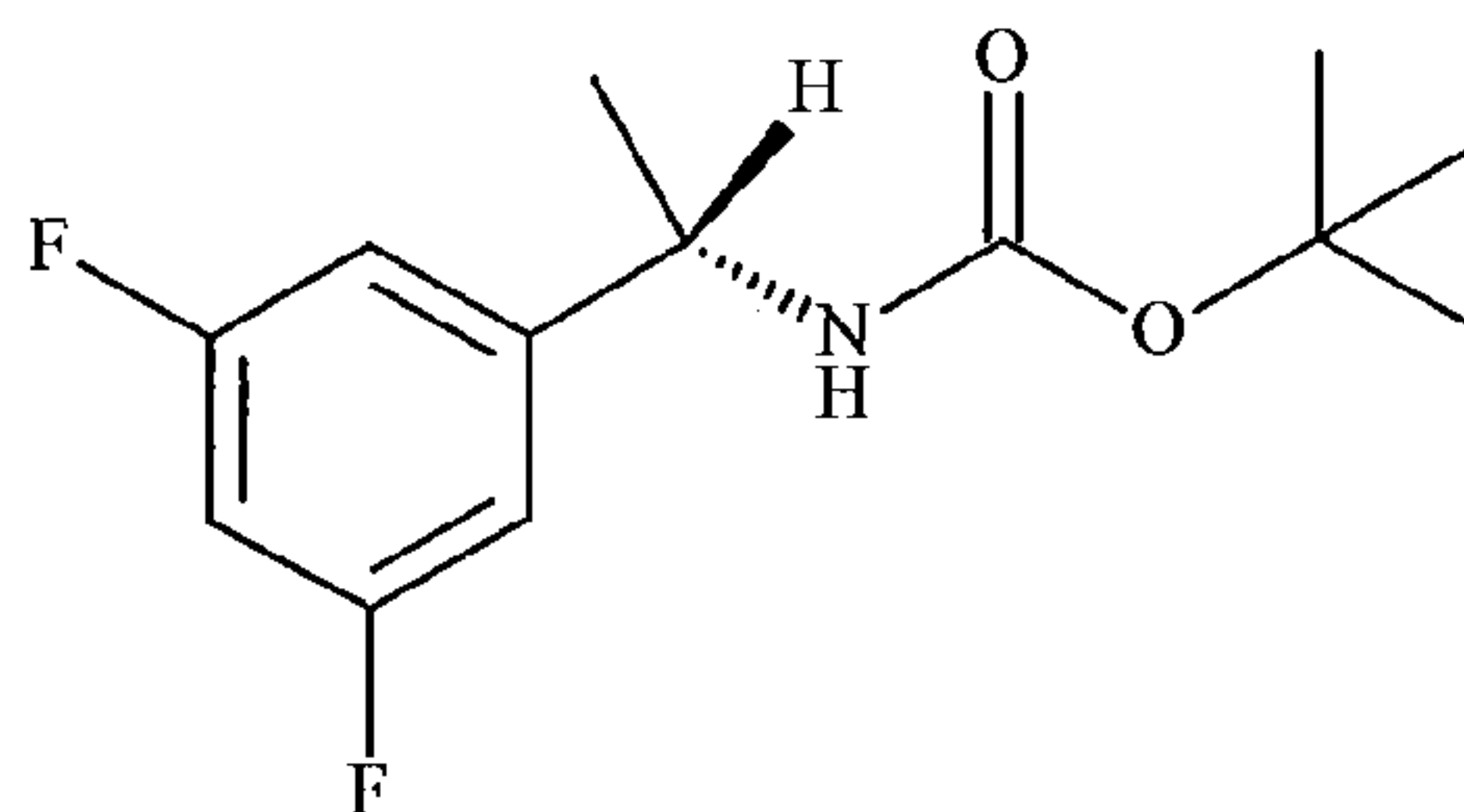
**322****Intermédiaire 324 :**

Obtenu à partir de l'intermédiaire **322** selon le **protocole XV**

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 7,40 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 1,35 (s large, 9H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm^{-1}): 3364, 1683

Excès énantiomérique > 99%

**324**

-104-

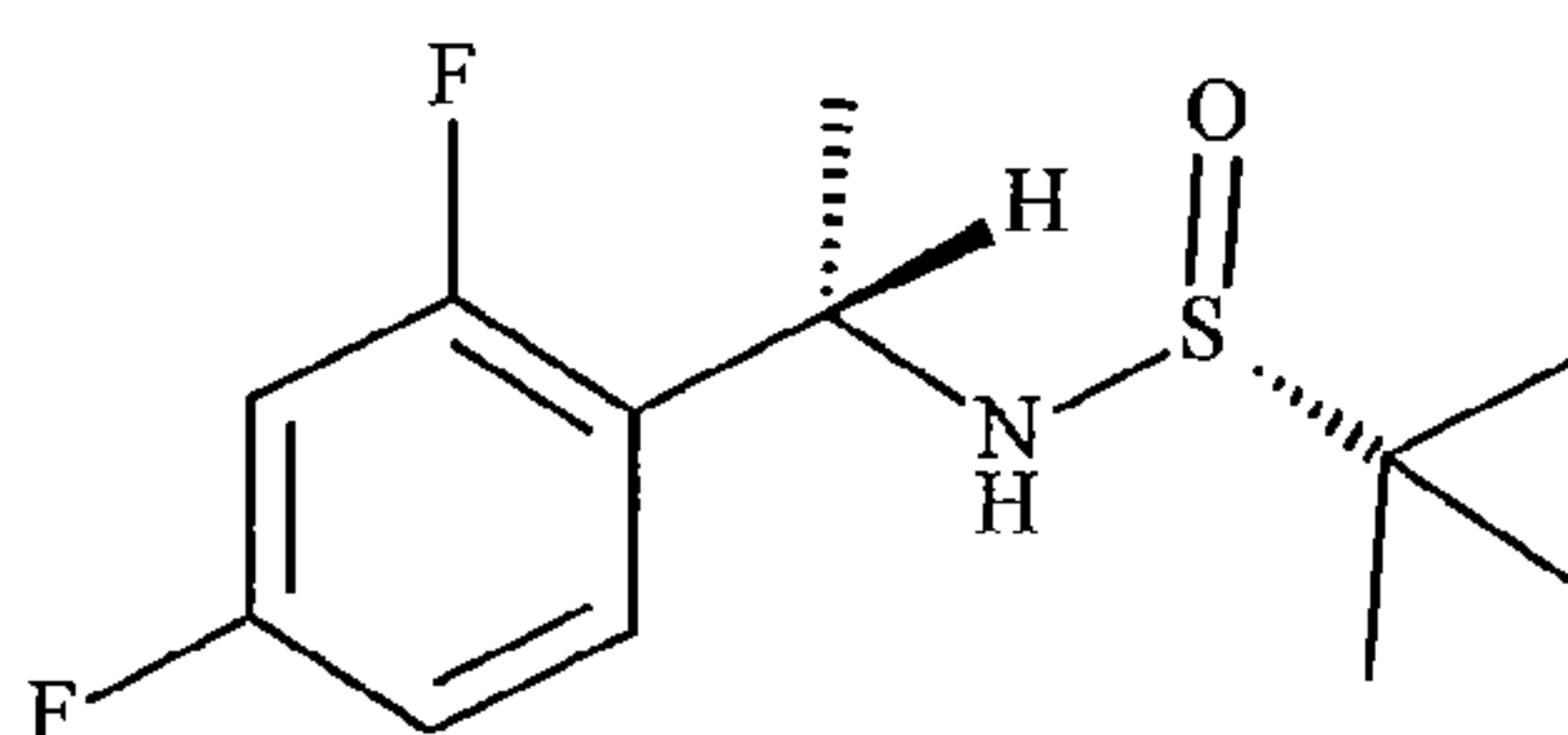
Intermédiaire 334 :

Obtenu par réaction de la 1-(2,4-difluorophényl)éthanone commerciale et du (*R*)-(+)-2-méthyl-2-propane sulfinamide puis réduction au L-sélectride (1M dans le THF) selon le **protocole XIII**

5 **RMN ¹H** (300MHz, 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

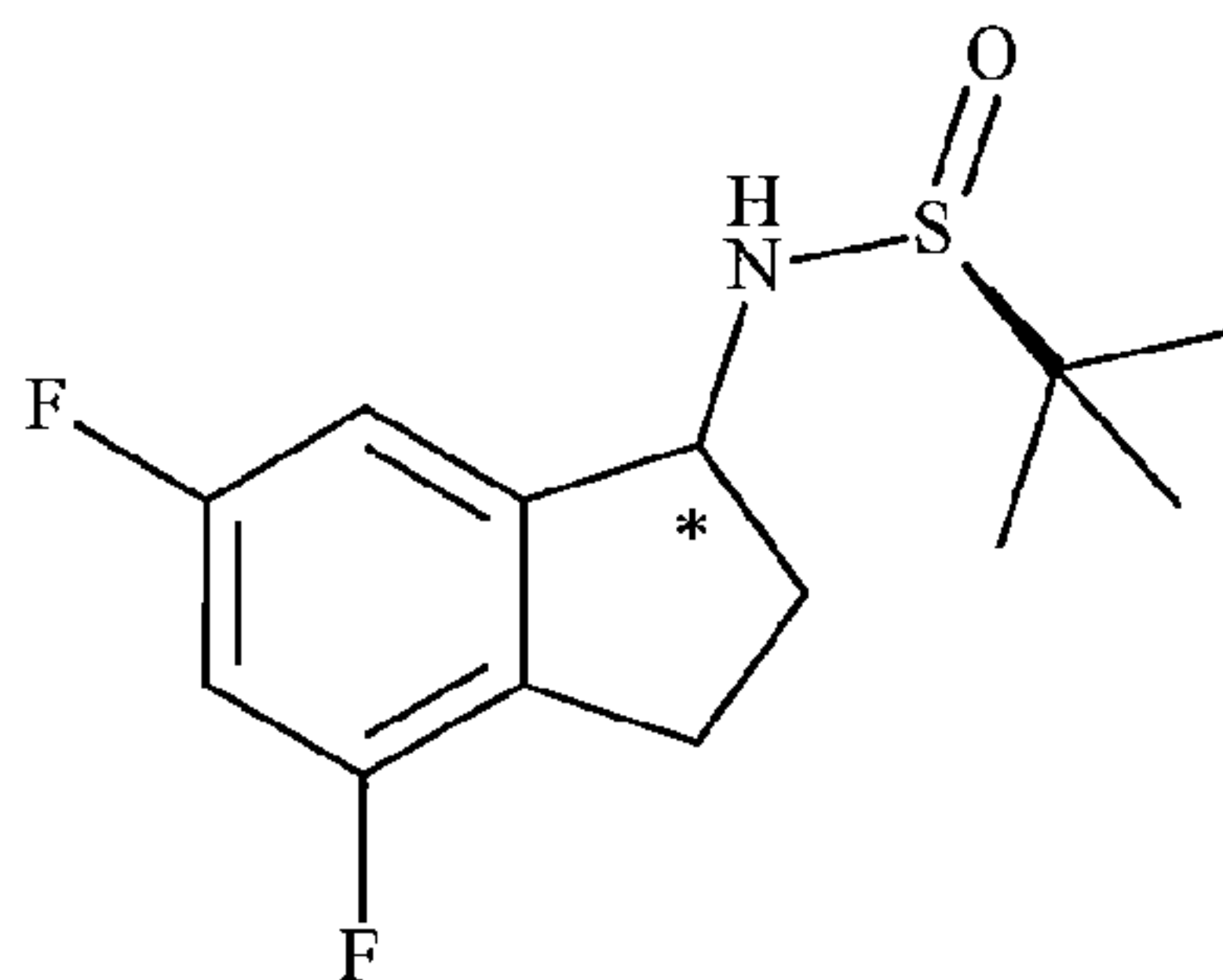
RMN ¹⁹F: -111, -114 (2m)

**334****Intermédiaire 337 :**

Obtenu par réaction de la 4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-one commerciale et du (*S*)-(-)-2-méthyl-2-propanesulfinamide selon le **protocole XIIIb**

15 **RMN ¹H** (400MHz, 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)

IR (cm⁻¹) : 3207

**337****Intermédiaire 478 :**

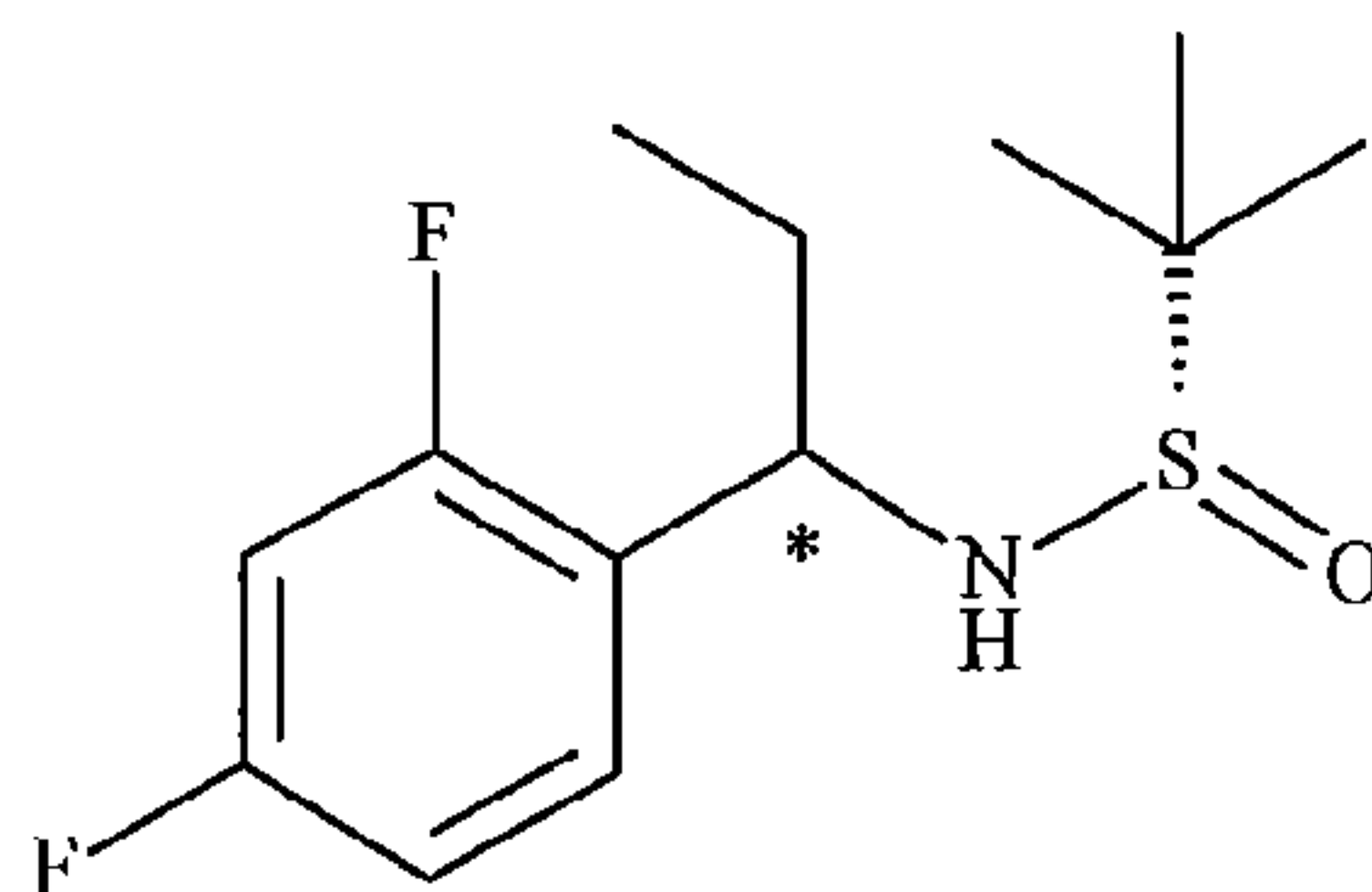
20 Obtenu à partir du *N*-[(2,4-difluorophényl)méthylidène]-2-méthylpropane-2-sulfinamide (précurseur de l'intermédiaire **334** avant réduction) et de EtMgCl selon le **protocole XIV**

-105-

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6): 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)

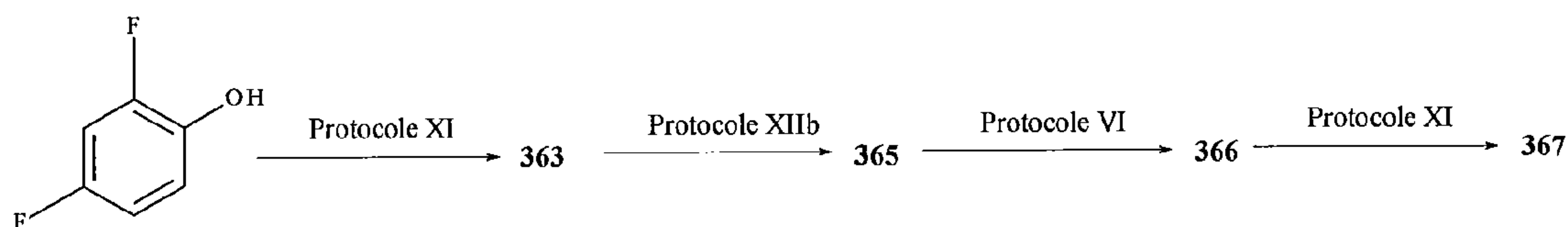
RMN ^{19}F : -112,2, -115,4

IR (cm^{-1}): 3205, 1049



478

Intermédiaire 367 :



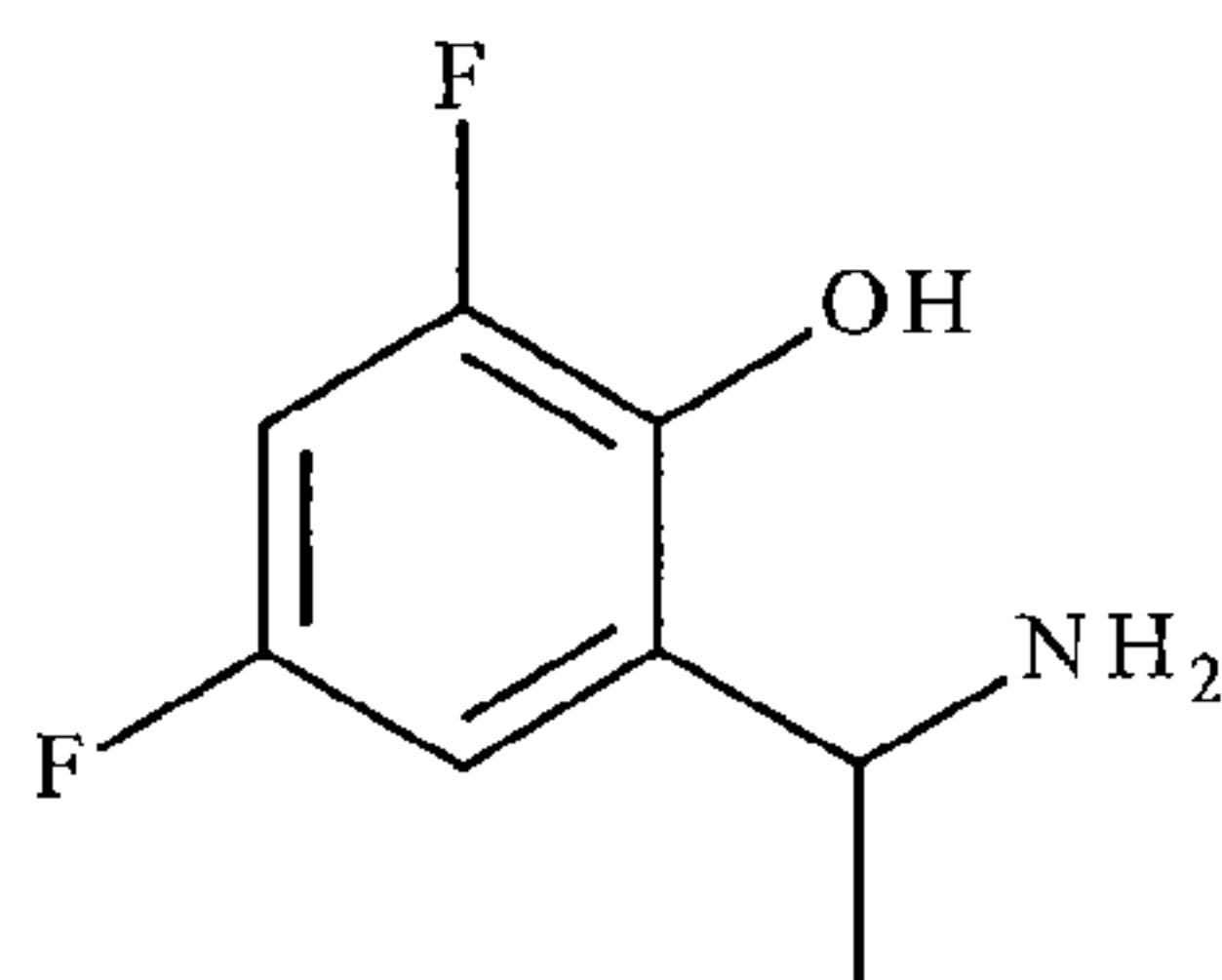
La préparation de l'intermédiaire **363** est décrite au **protocole XI**.

10 **Intermédiaire 365 :**

Obtenu à partir de l'intermédiaire **363** selon le **protocole XIIb**

RMN ^1H (400MHz ; DMSO- d_6): 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



365

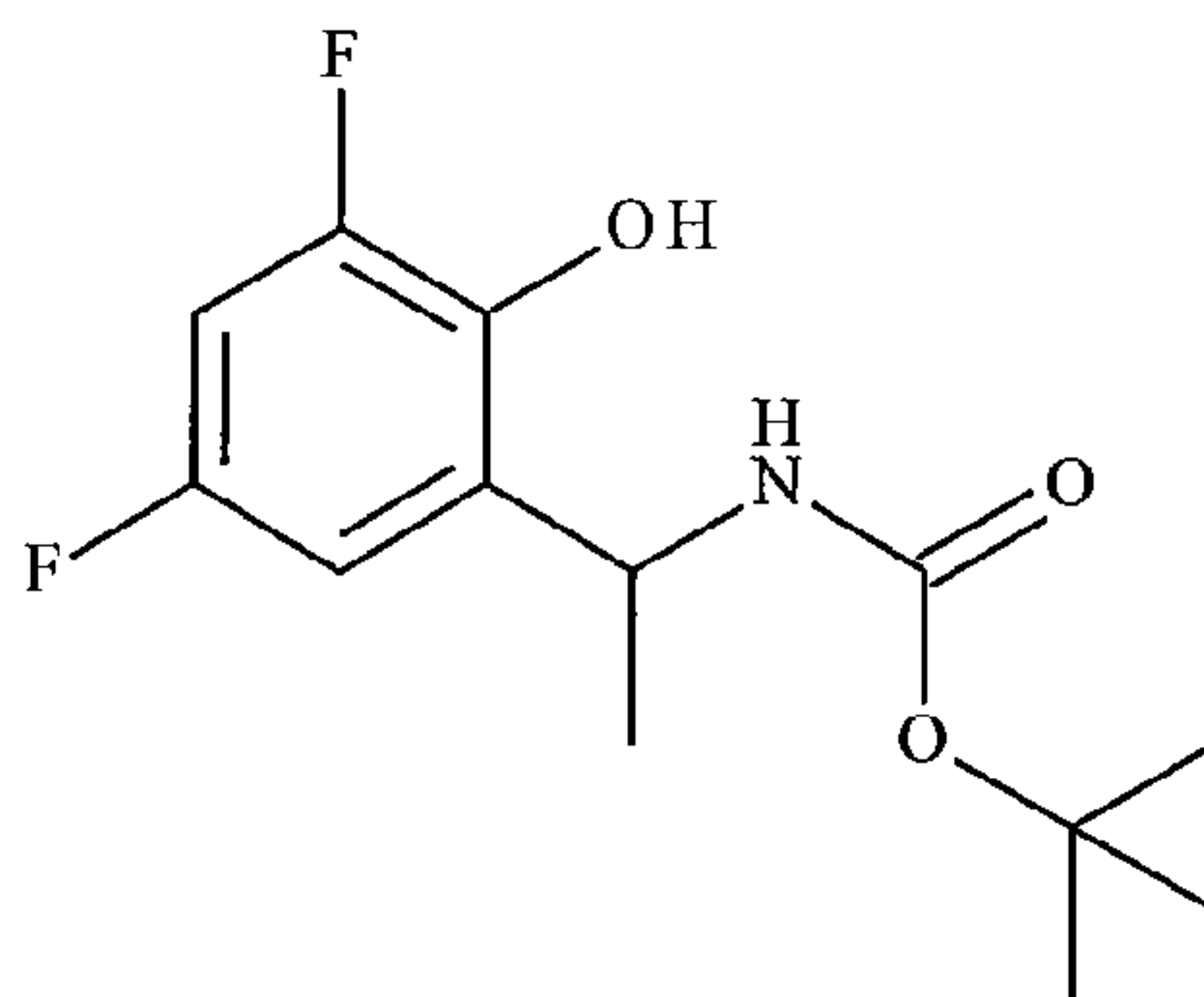
-106-

Intermédiaire 366 :

Obtenu par protection de l'intermédiaire **365** selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **158 (protocole VI)**

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): 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)

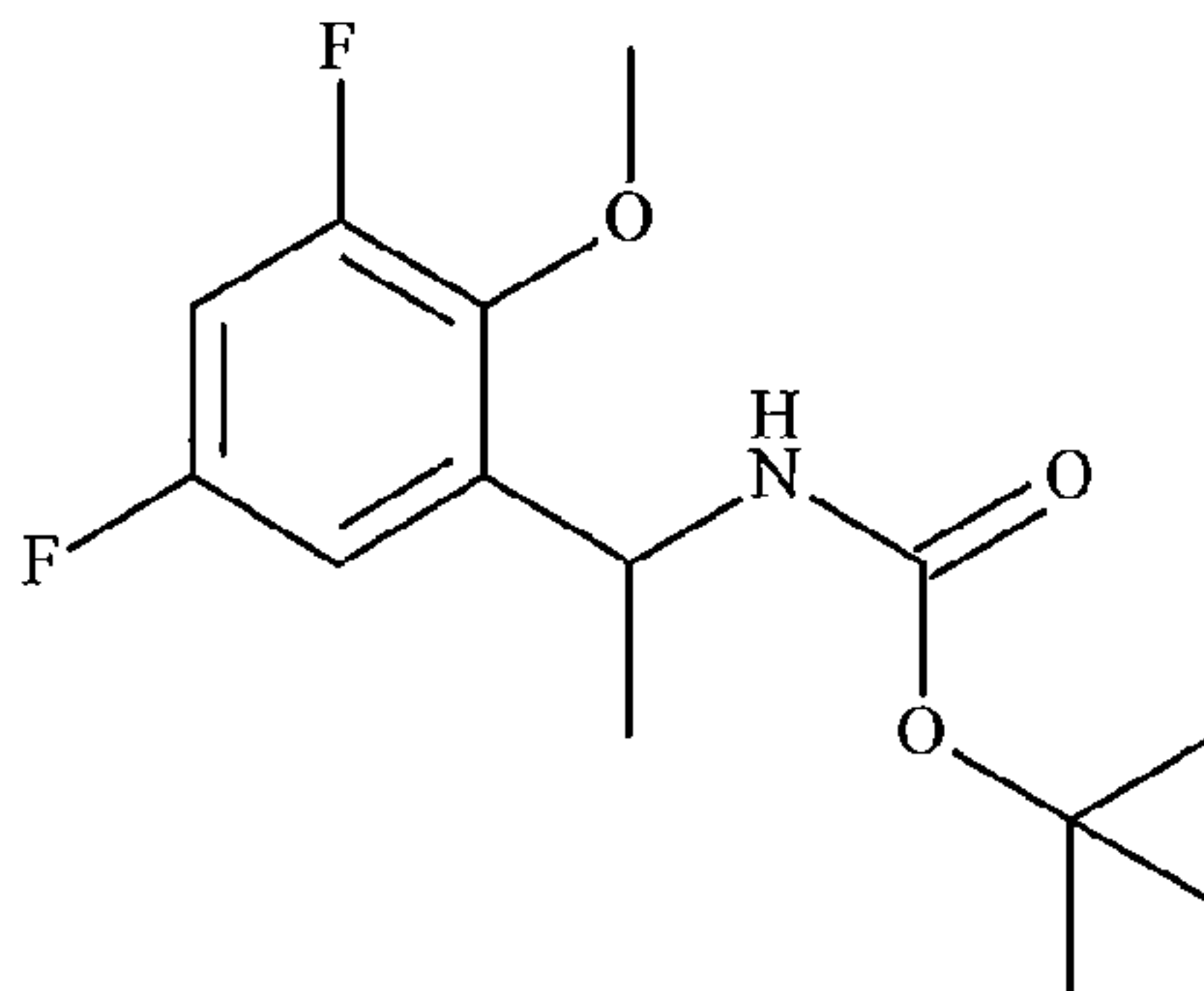
IR (cm^{-1}): 3500, 2600, 1690, 1672.

**366****Intermédiaire 367 :**

Obtenu à partir de l'intermédiaire **366** selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **384 (Protocole XI)**

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): 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**

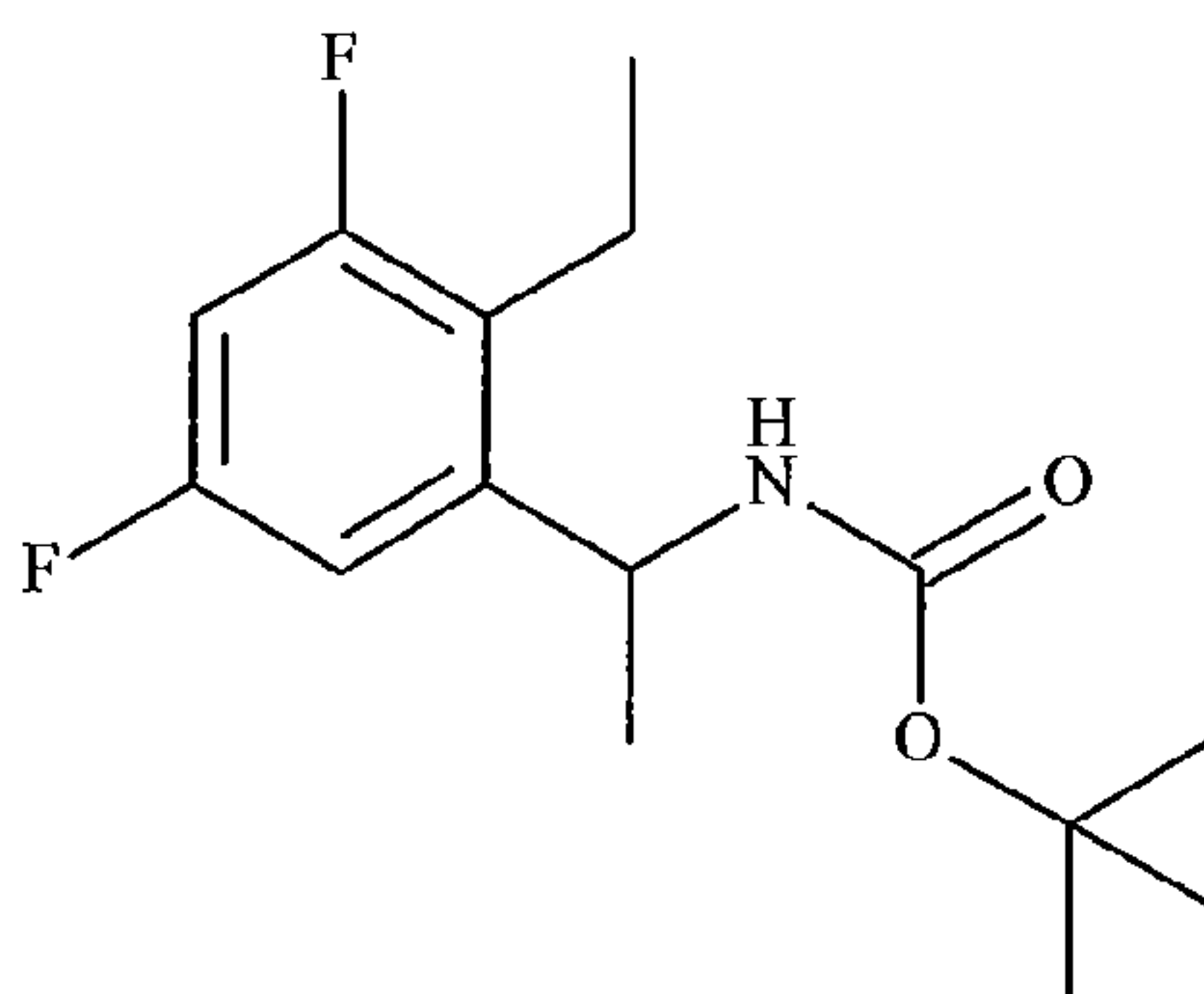
-107-

Intermédiaire 430 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **366** selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **562**
(Protocole XXI)

5 RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): 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)

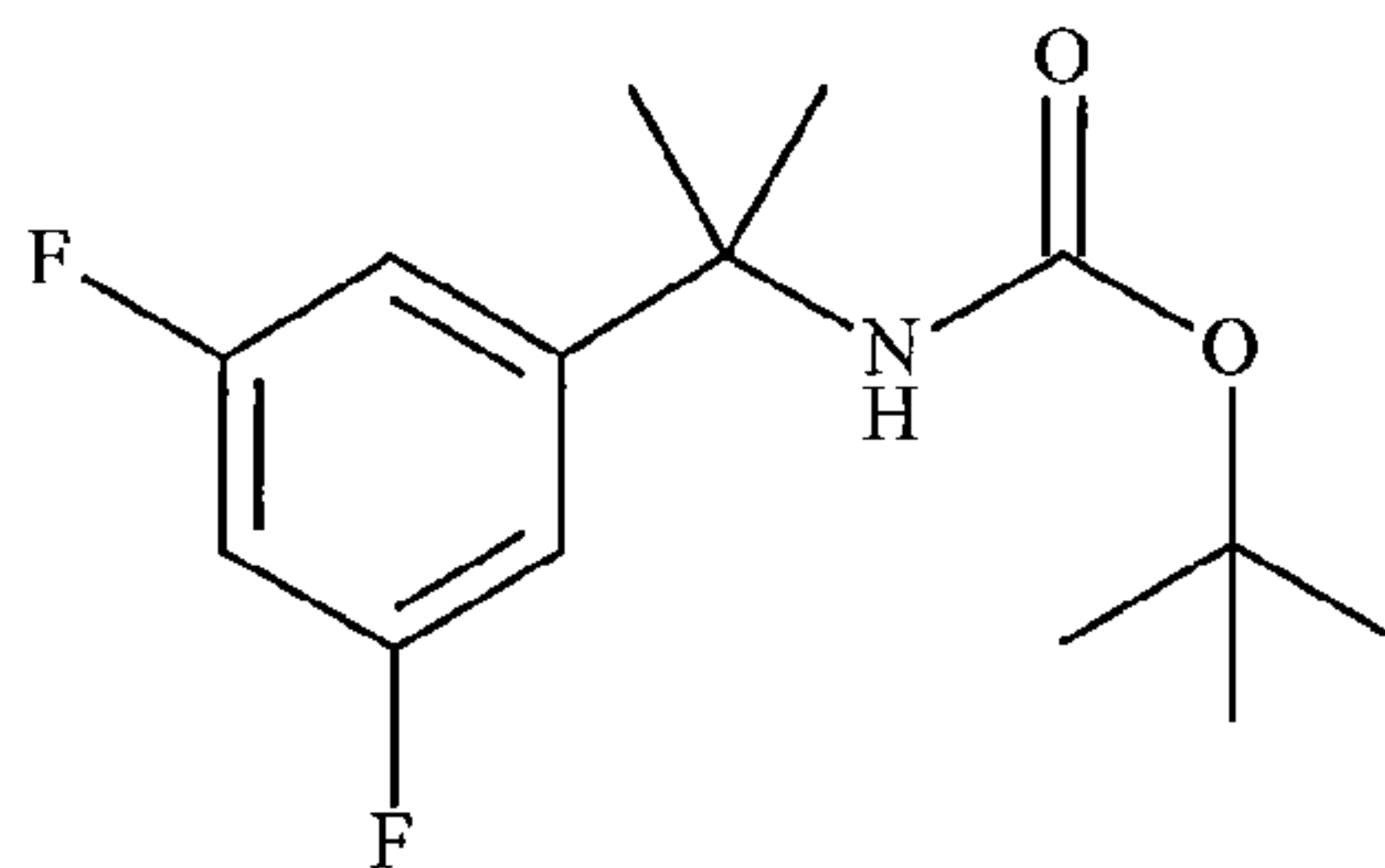
IR (cm^{-1}): 3380, 1671

**430****Intermédiaire 378:**

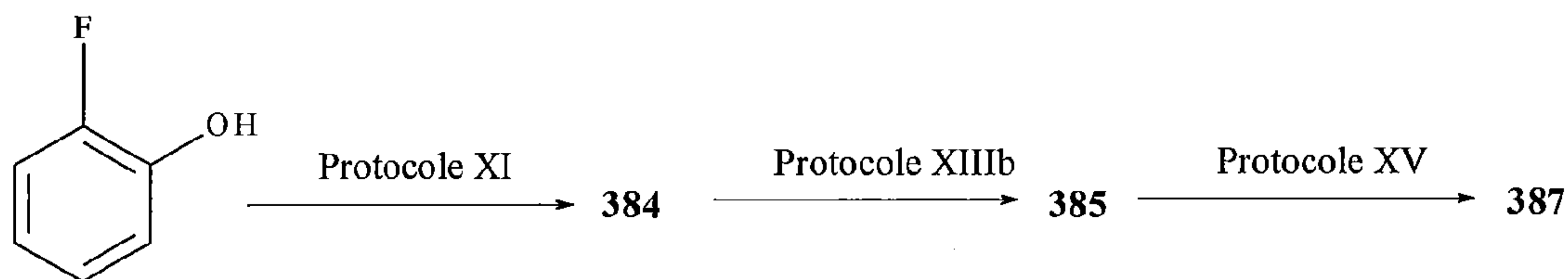
10 Obtenu à partir du 3,5-difluorobenzonitrile commercial selon le **protocole VI**

RMN ^1H (400 MHz ; DMSO- d_6) : δ 7,28 (m, 1H) ; 7,00 (m, 1H) ; 6,98 (m, 2H) ; 1,48 (s, 6H) ; 1,30 (m, 9H)

IR (cm^{-1}): 3314 ; 1685 ; 1523

**378**

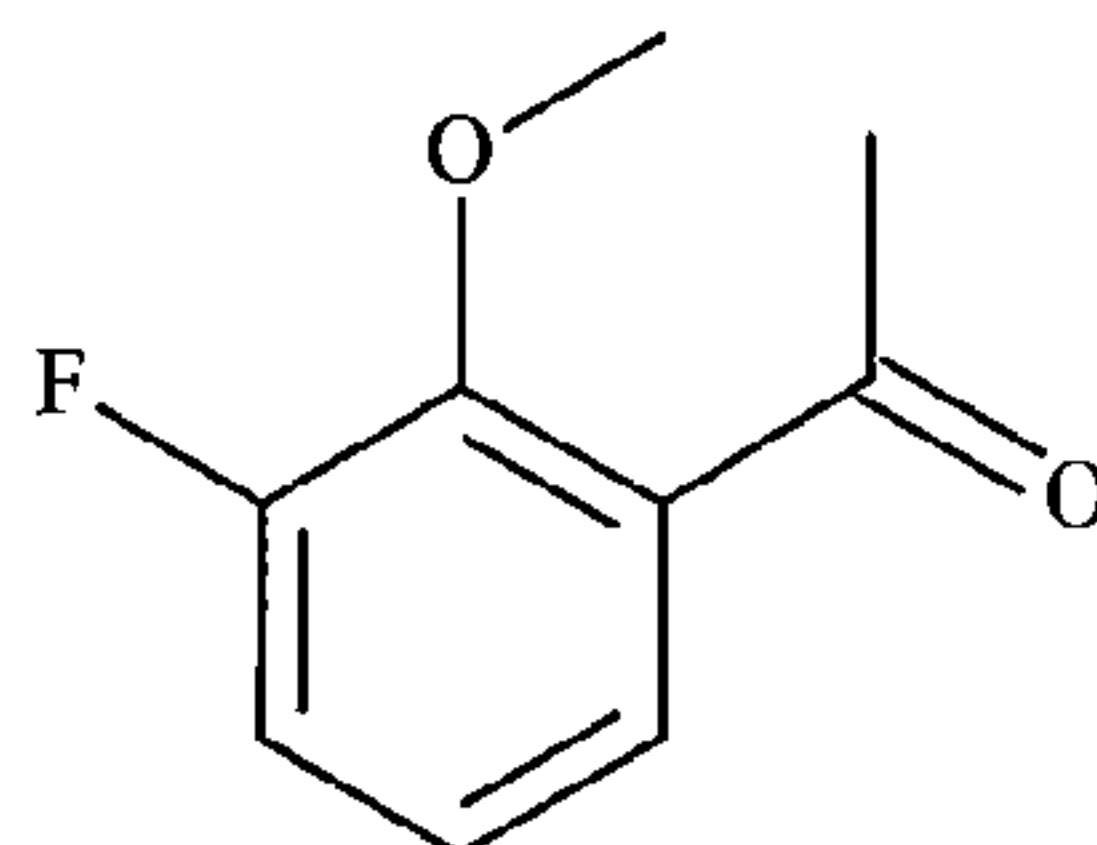
-108-

Intermédiaire 387:**Intermédiaire 384 :**

Obtenu à partir du 2-fluorophénol commercial selon le **protocole XI**, en présence d'iodure
5 de méthyle à la dernière étape

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 7,50 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,20 (m, 1H), 3,90 (s, 3H),
2,55 (s, 3H)

IR (cm^{-1}) : 1685

**384****Intermédiaire 385 :**

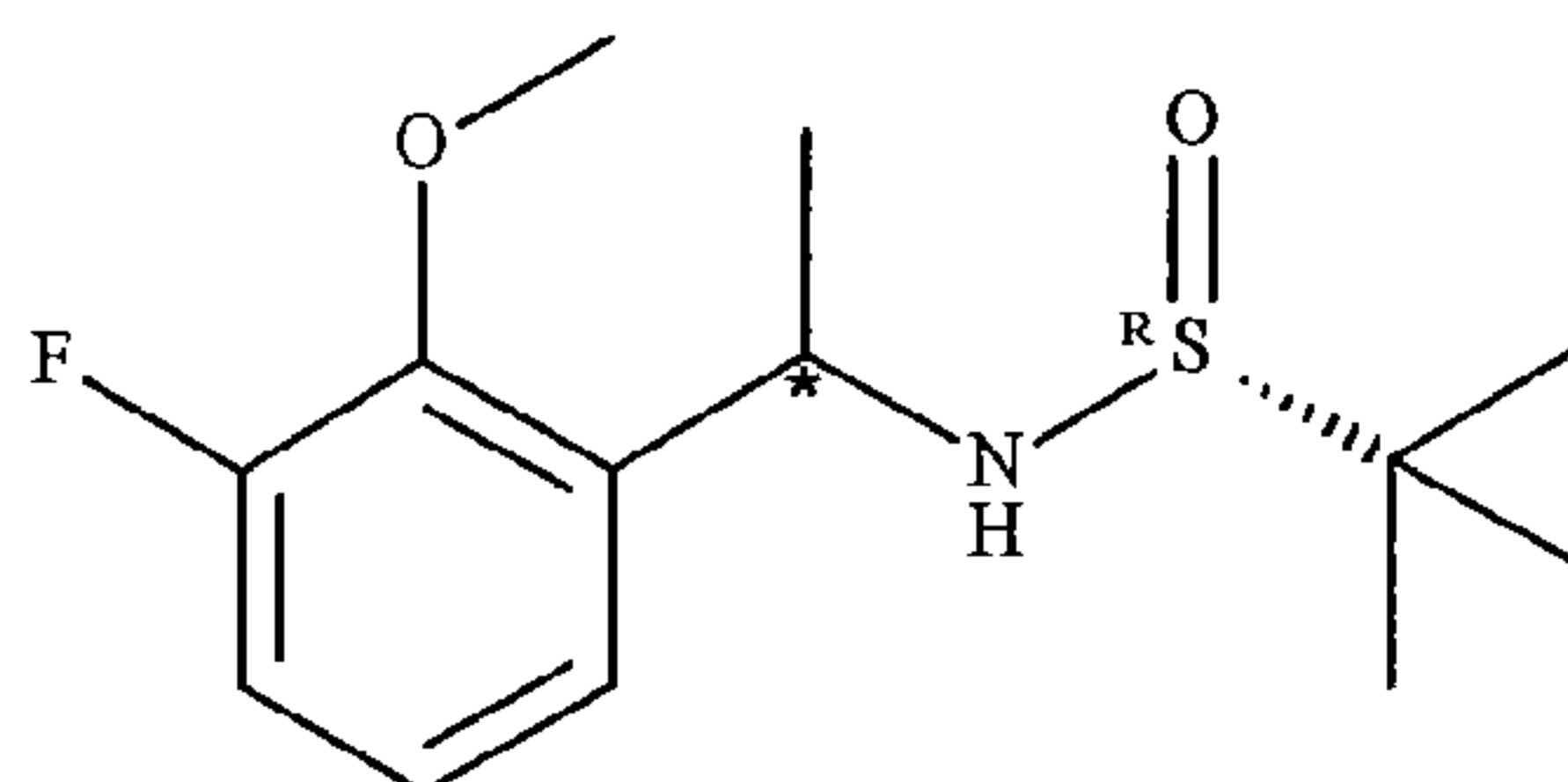
Obtenu par réaction de l'intermédiaire **384** et du (*R*)-(+)-2-méthyl-2-propanesulfinamide
selon le **protocole XIIIb**

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,30 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 5,63 (d, 1H), 4,72 (m,
15 1H), 3,89 (d, 3H), 1,36 (d, 3H), 1,11 (s, 9H)

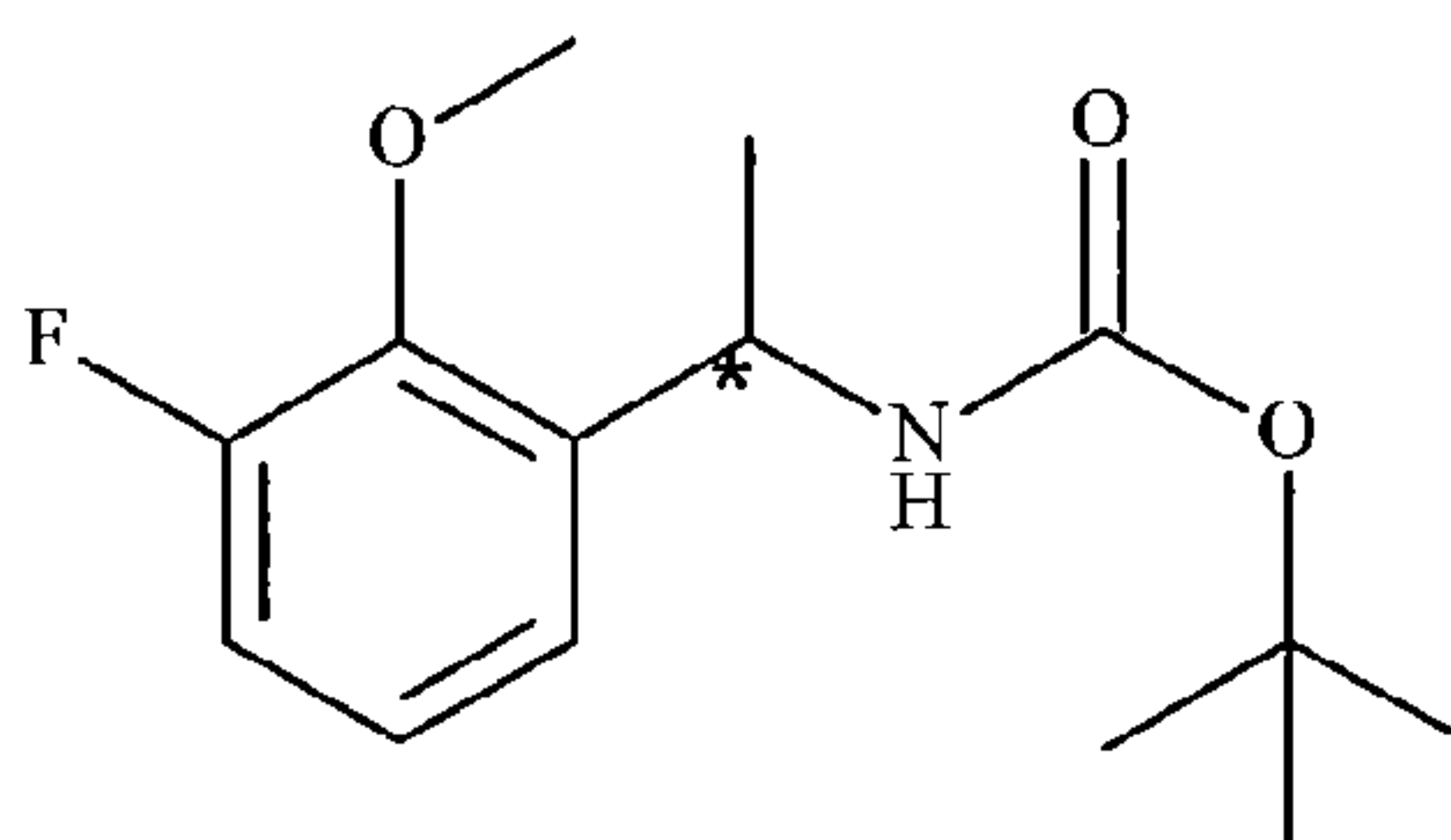
RMN ^{19}F : -130,0

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

-109-

**385****Intermédiaire 387 :**Obtenu à partir de l'intermédiaire **385** selon le **protocole XV**

- 5 **RMN ^1H** (400MHz, DMSO- d_6): δ 7,42 (d large, 1H), 7,16 (d large, 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**Excès énantiomérique** > 99%**387**

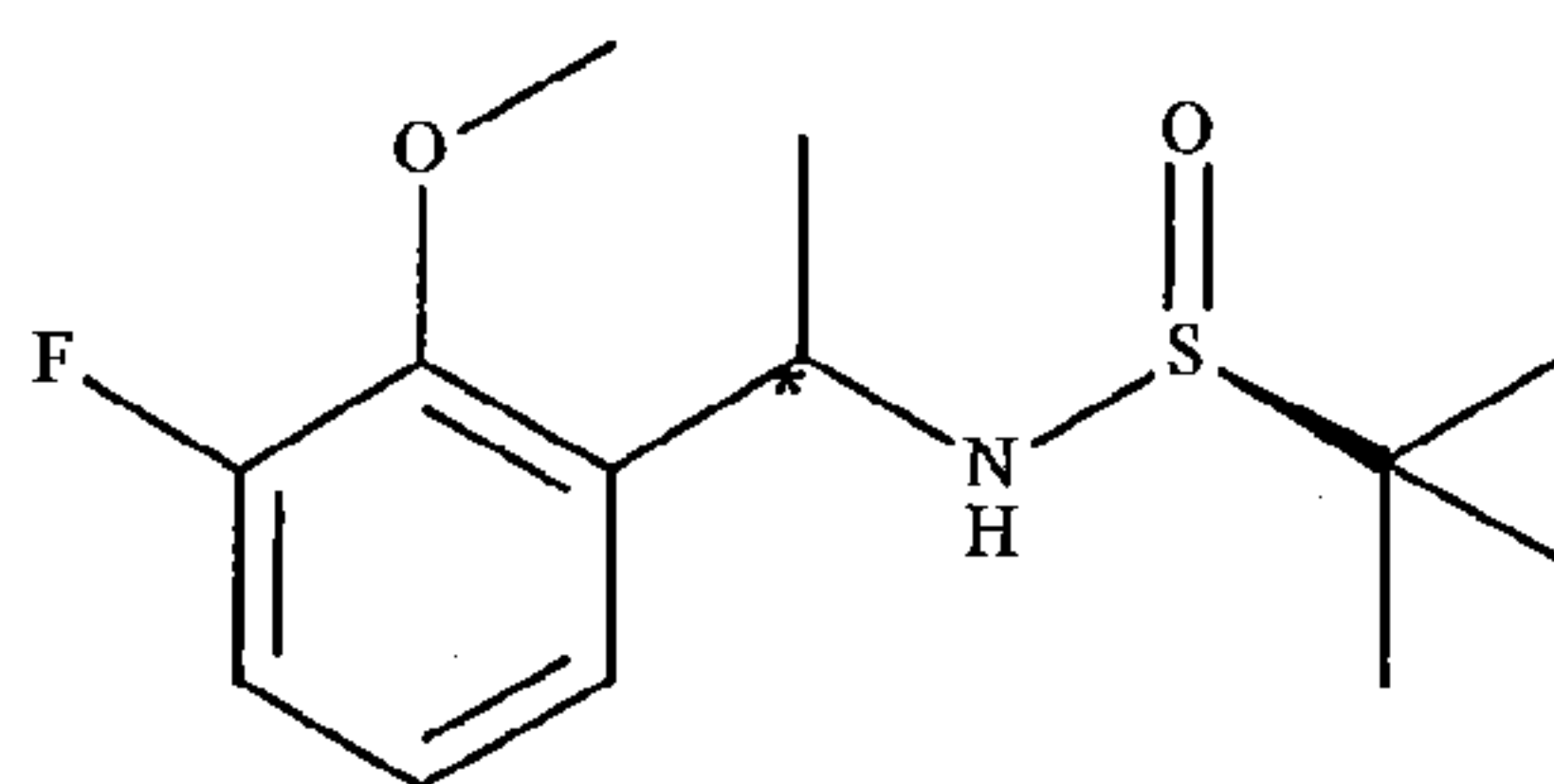
10

Intermédiaire 739 :**Intermédiaire 737 :**Obtenu par réaction de l'intermédiaire **384** et du (*S*)-(-)-2-méthyl-2-propanesulfonamide selon le **protocole XIIIb**

- 15 **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): 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)

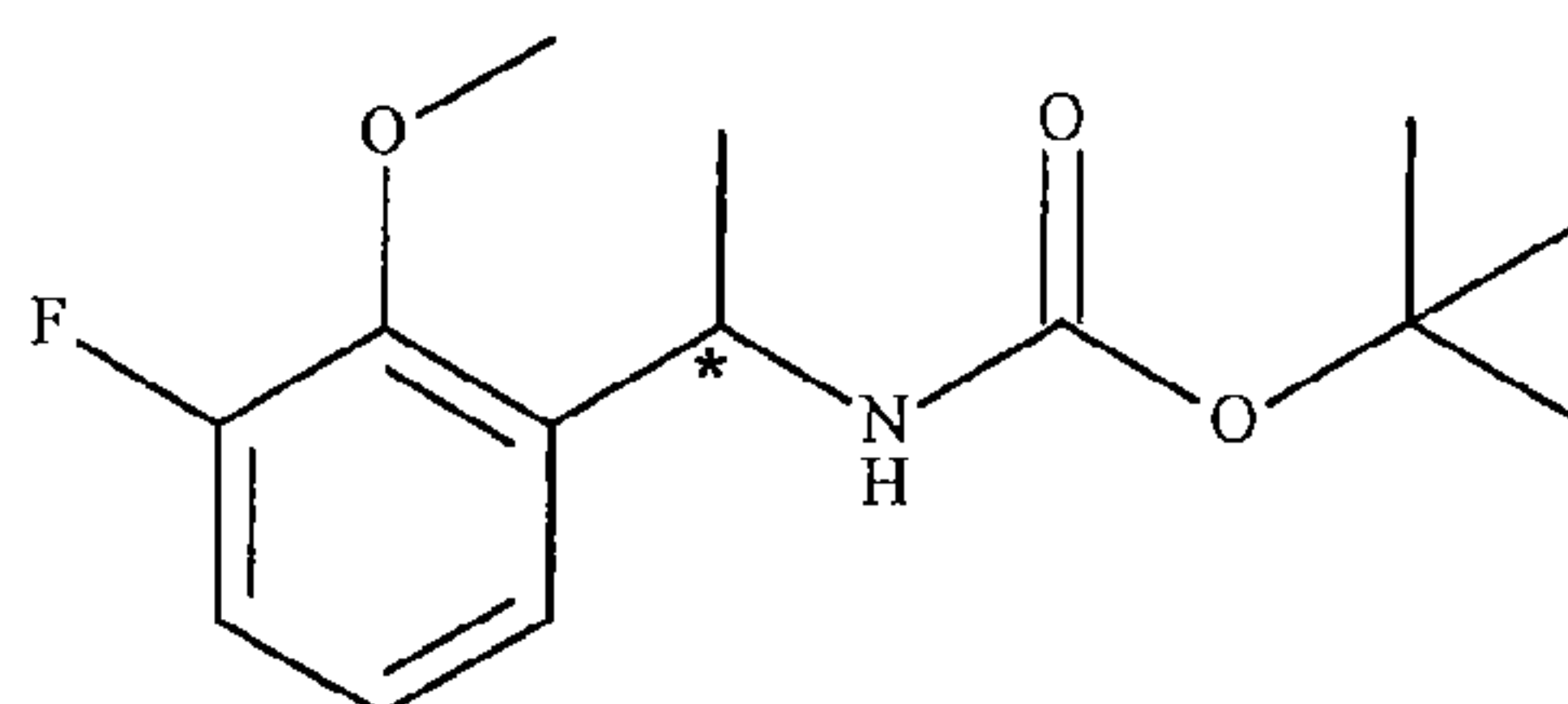
RMN ^{19}F : -130,02**IR (cm^{-1}):** 3219, 1050.

-110-

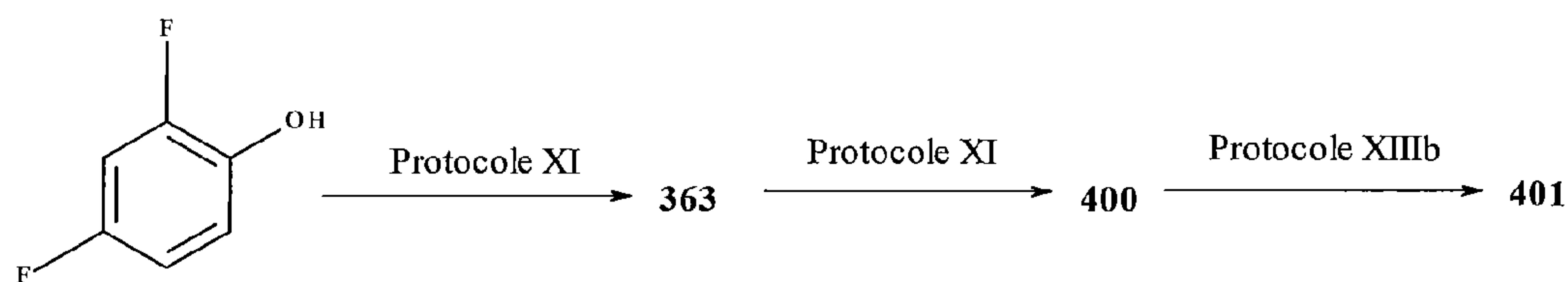
**737****Intermédiaire 739 :**Obtenu à partir de l'intermédiaire **737** selon le **protocole XV**

5 **RMN ¹H** (300MHz, 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**

10 **Intermédiaire 401:**



La préparation de l'intermédiaire **363** est décrite au **protocole XI**.

Intermédiaire 400 :

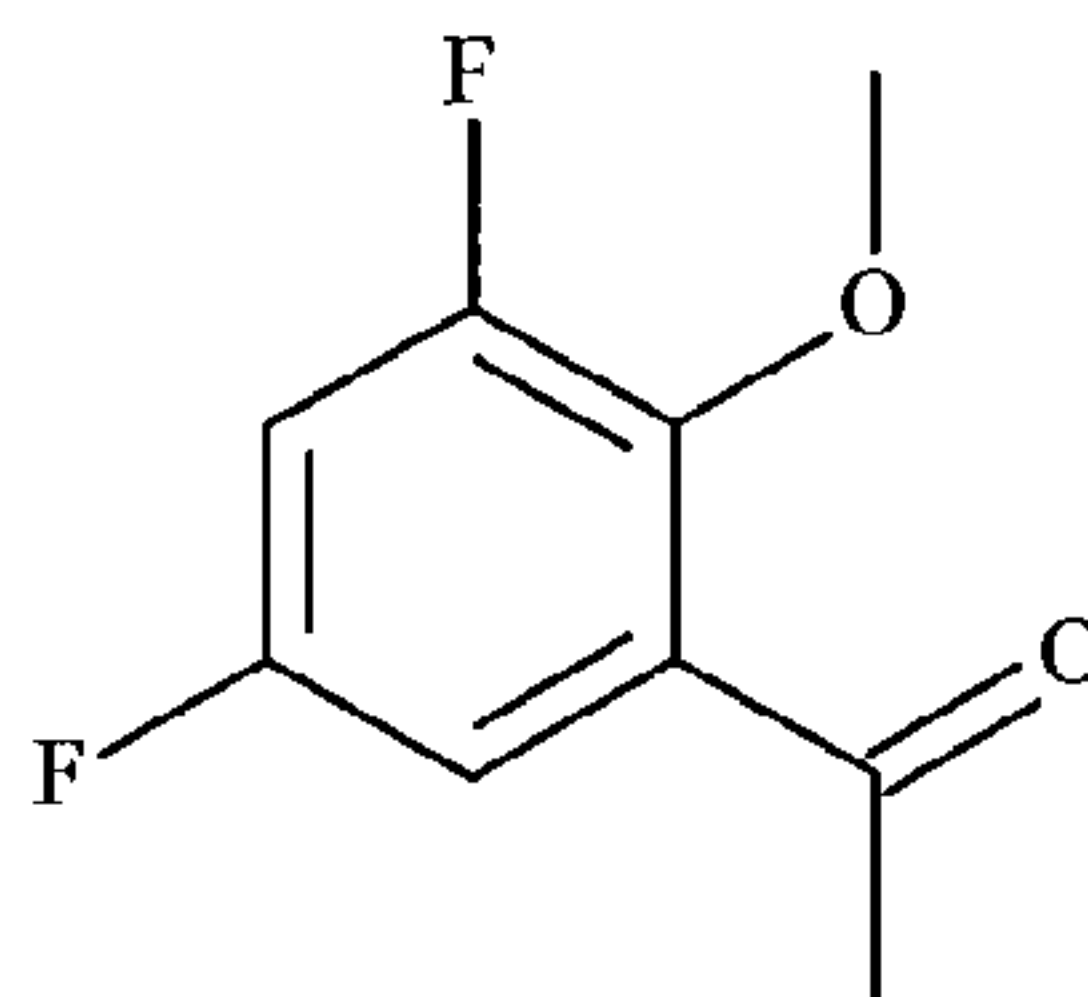
Obtenu à partir de l'intermédiaire **363** selon le **protocole XI**, en présence d'iodure de méthyle à la dernière étape

15

-111-

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3): δ 7,20 (ddd, 1H), 7,00 (ddd, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,65 (s, 3H)

IR (cm^{-1}) : 1674

**400**

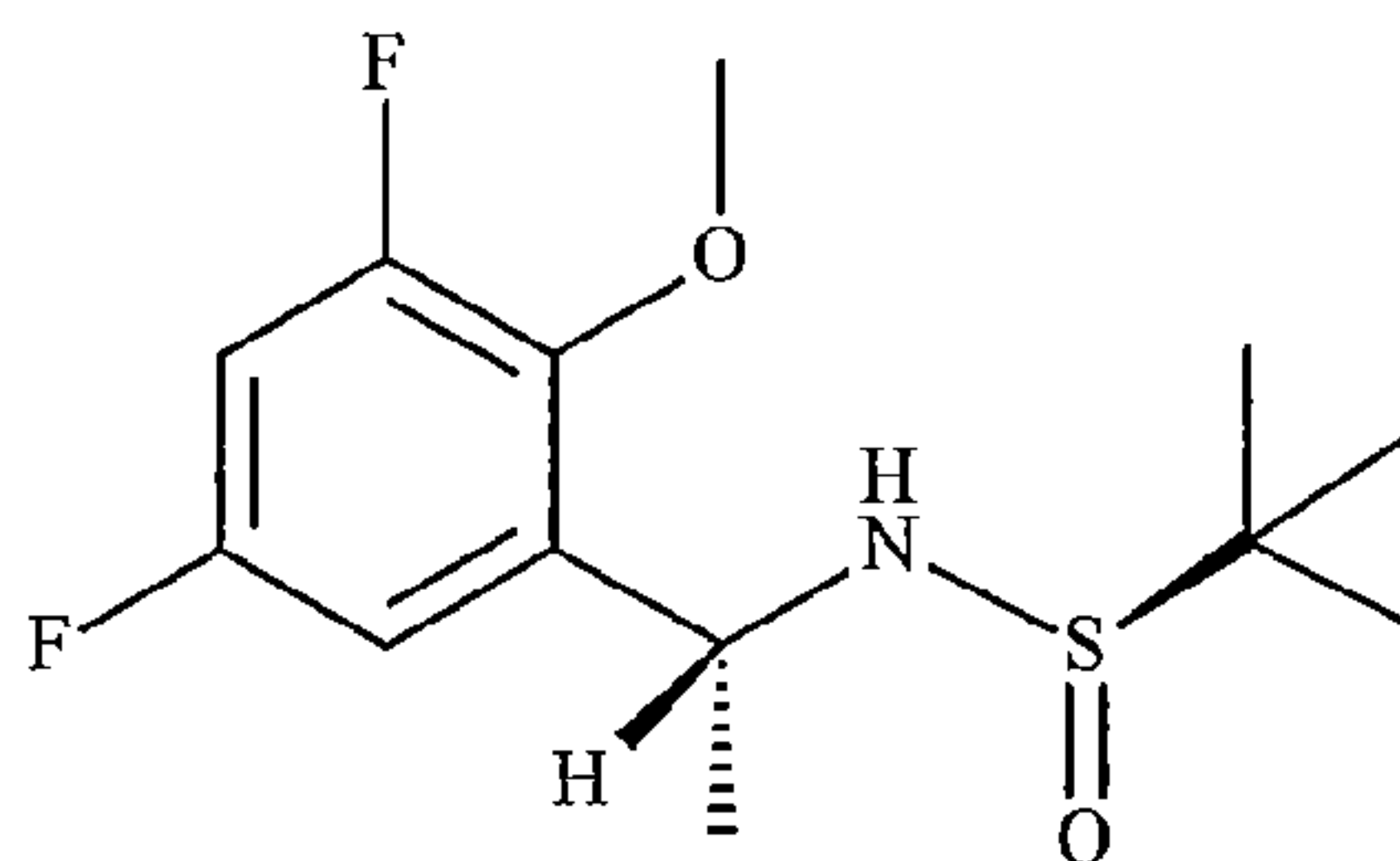
5 Intermédiaire 401 :

Obtenu par réaction de l'intermédiaire **400** et du (*R*)-(+)-2-méthyl-2-propanesulfinamide selon le **protocole XIIIb**

RMN ^1H (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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)

10 IR (cm^{-1}): 3150

Pureté diastéréoisomérique : de>99%

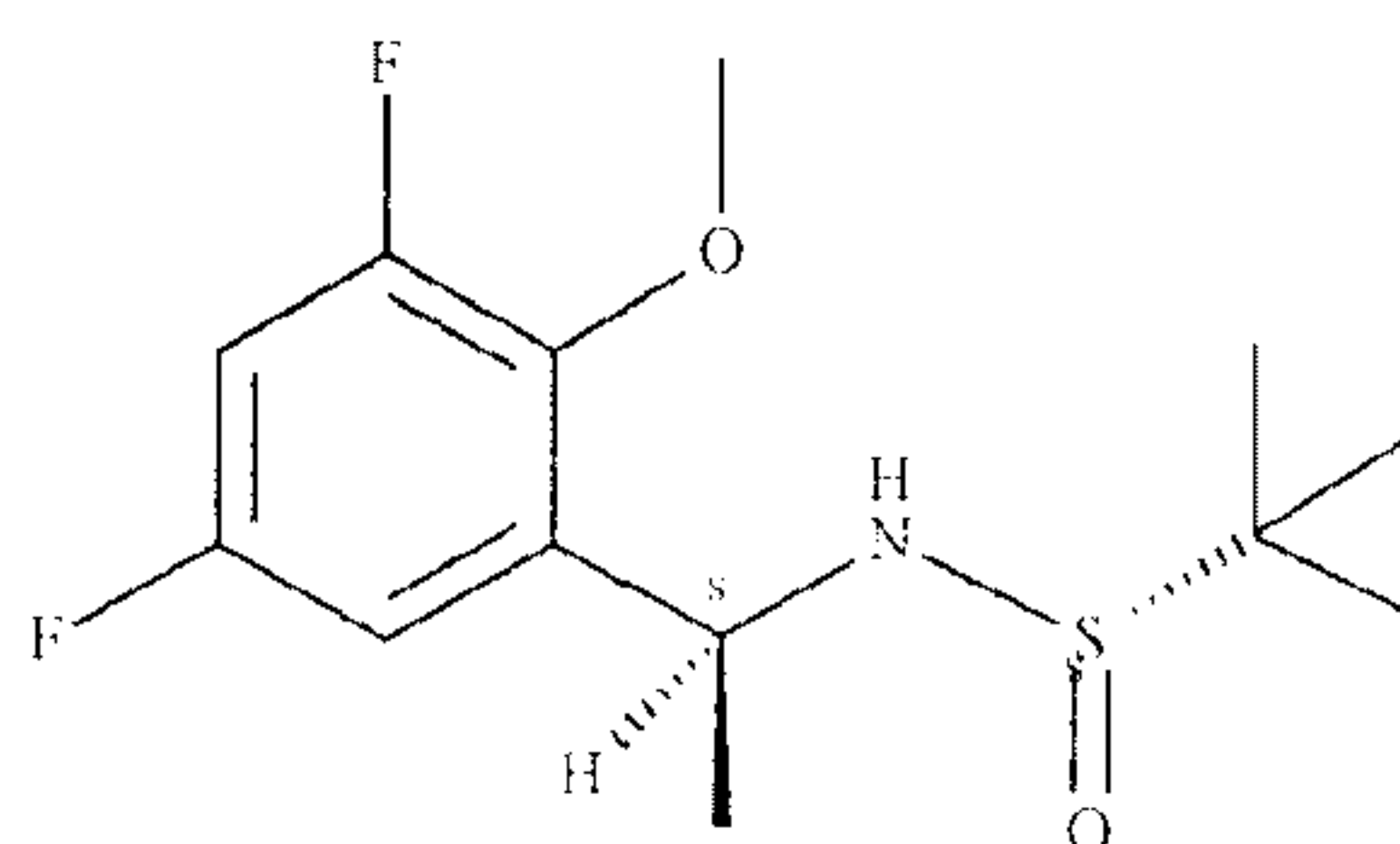
**401**

Intermédiaire 404:

15 Obtenu par réaction de l'intermédiaire **400** et du (*S*)-(-)-2-méthyl-2-propanesulfinamide puis réduction au L-sélectride (1M dans le THF) selon le **protocole XIII**

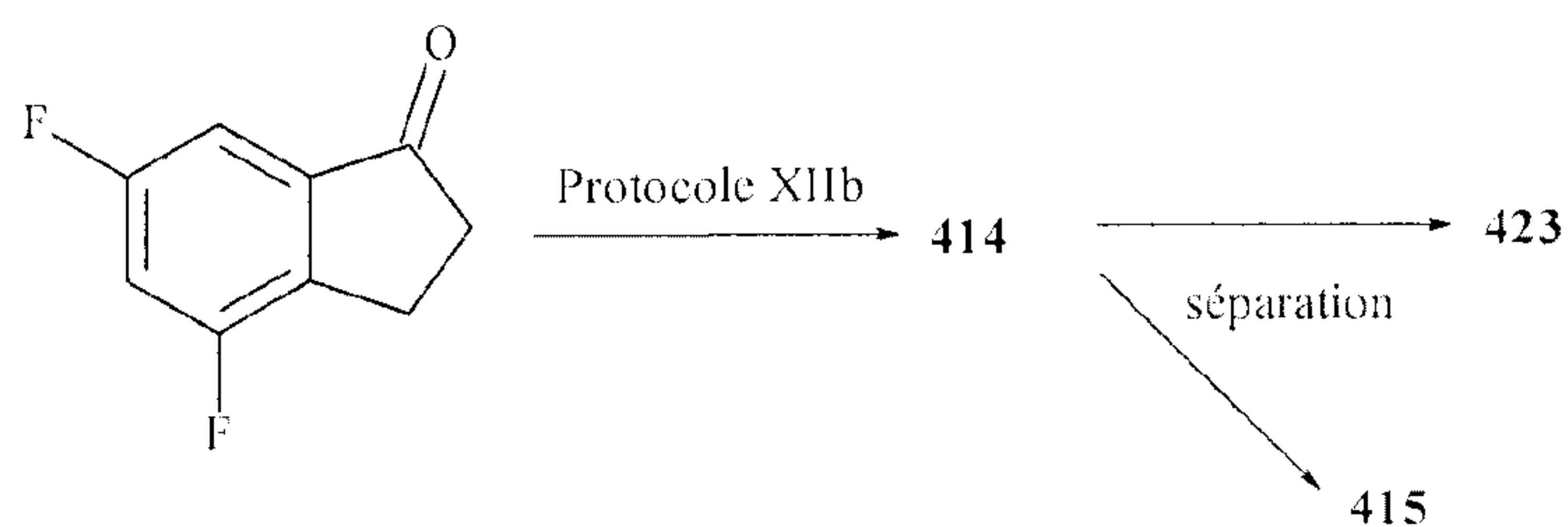
RMN ^1H (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,2 (m, 1H), 7,1 (ddd, 1H), 5,40 (d, 1H), 4,75 (quint, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,4 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3260



404

Intermédiaires 423 et 415:

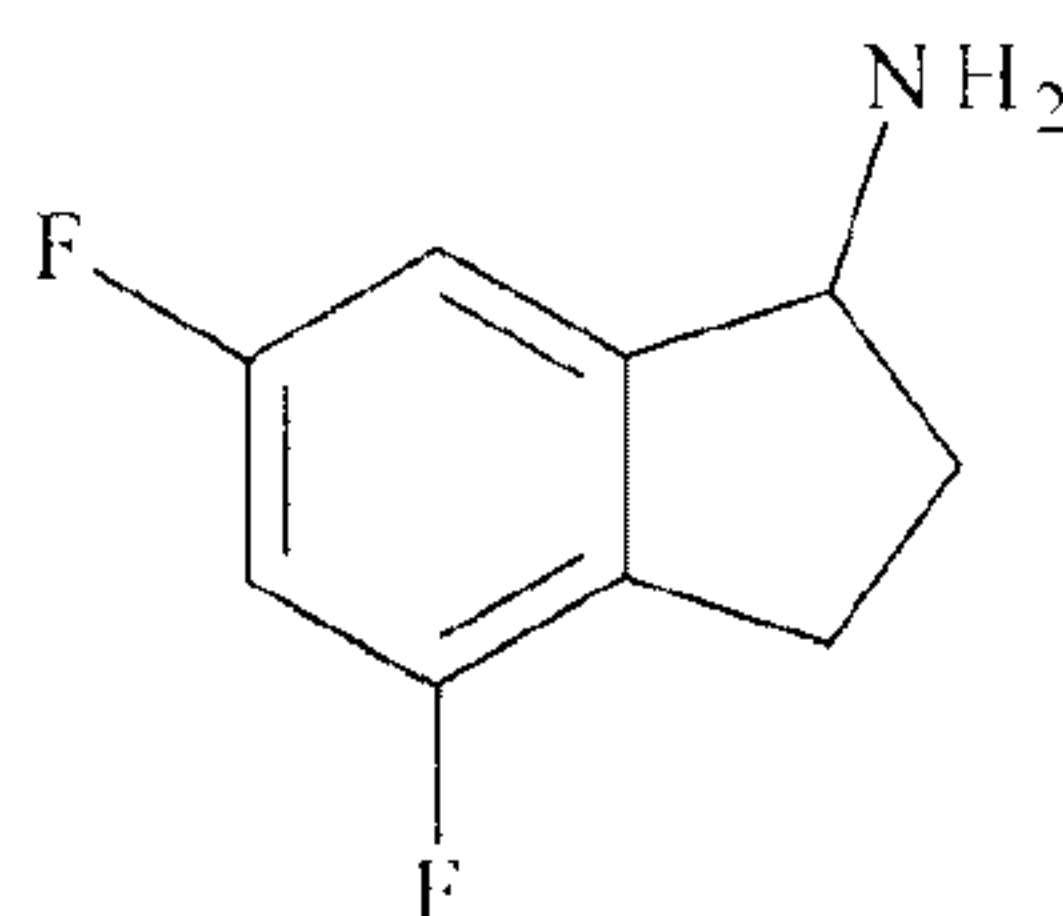


5 Intermédiaire 414 :

Obtenu à partir de la 4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-one commerciale selon le **protocole XIIb**

RMN ¹H (400MHz ; DMSO-*d*₆): 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)

10 **IR (cm⁻¹):** 3450-2440



414

L'intermédiaire **414** (11 g) a été purifié par chromatographie haute pression sur support chiral (Colonne ChiralPak^{MC} T304, éluant Acétonitrile : 100 : détection 260nm) pour
15 donner les énantiomères **415** (5,2 g) et **423** (5,5 g).

Intermédiaire 415 :

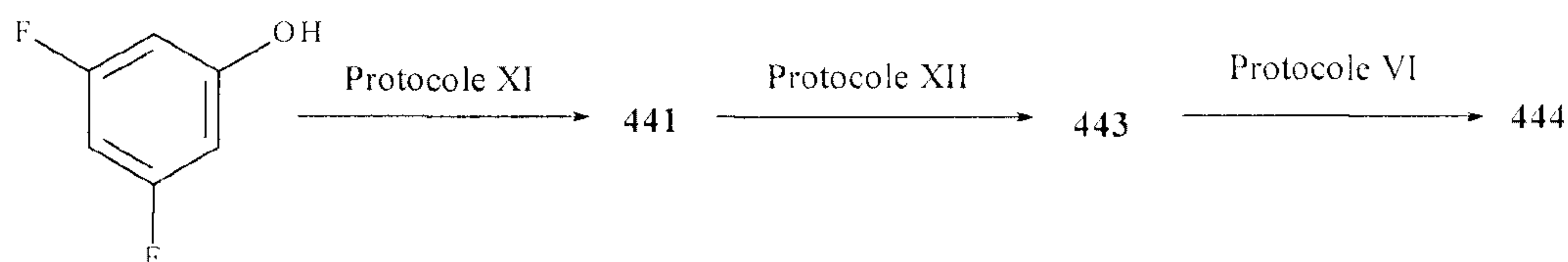
RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): 7,00 (td, 1H), 6,80 (dd, 1H), 5,00 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,40 (s, 9H)

Pureté optique (SFC: Colonne Kromasil^{MC}-3-amy coat 3 μM 4,6x250 mm; CO_2 / (éthanol/diéthylamine:100/0,5): 80/20; Détection: 260nm):> 99%, intermédiaire 423< à 1%

Intermédiaire 423:

Pureté optique (SFC: Colonne Kromasil^{MC}-3-amy coat 3 μM 4,6x250 mm; CO_2 / (éthanol/diéthylamine:100/0,5) : 80 / 20; Détection: 260nm) : > 99%, intermédiaire 415< à 1%.

Intermédiaire 444 :

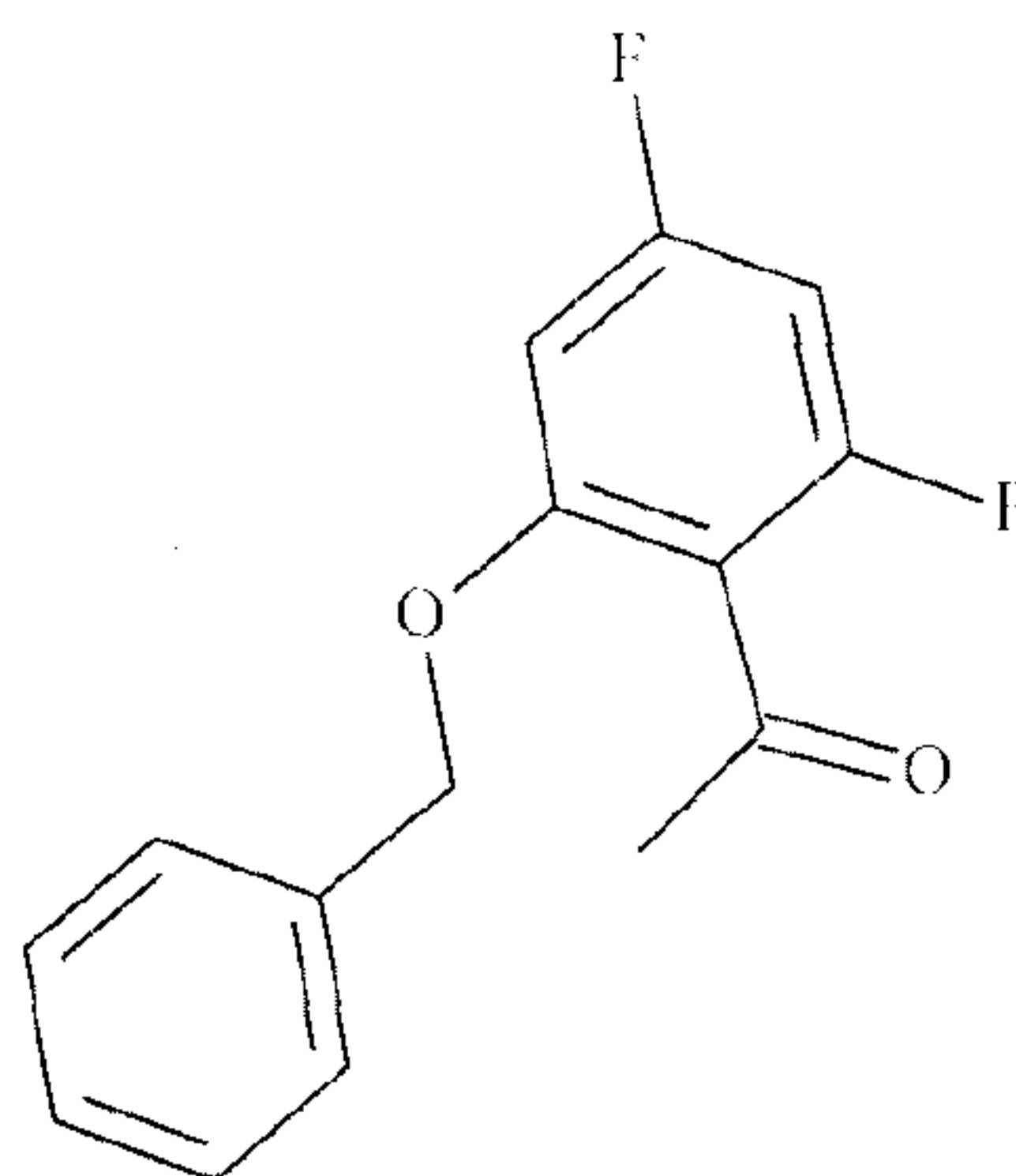


Intermédiaire 441 :

Obtenu à partir du 3,5-difluorophénol commercial selon le **protocole XI**

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): 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



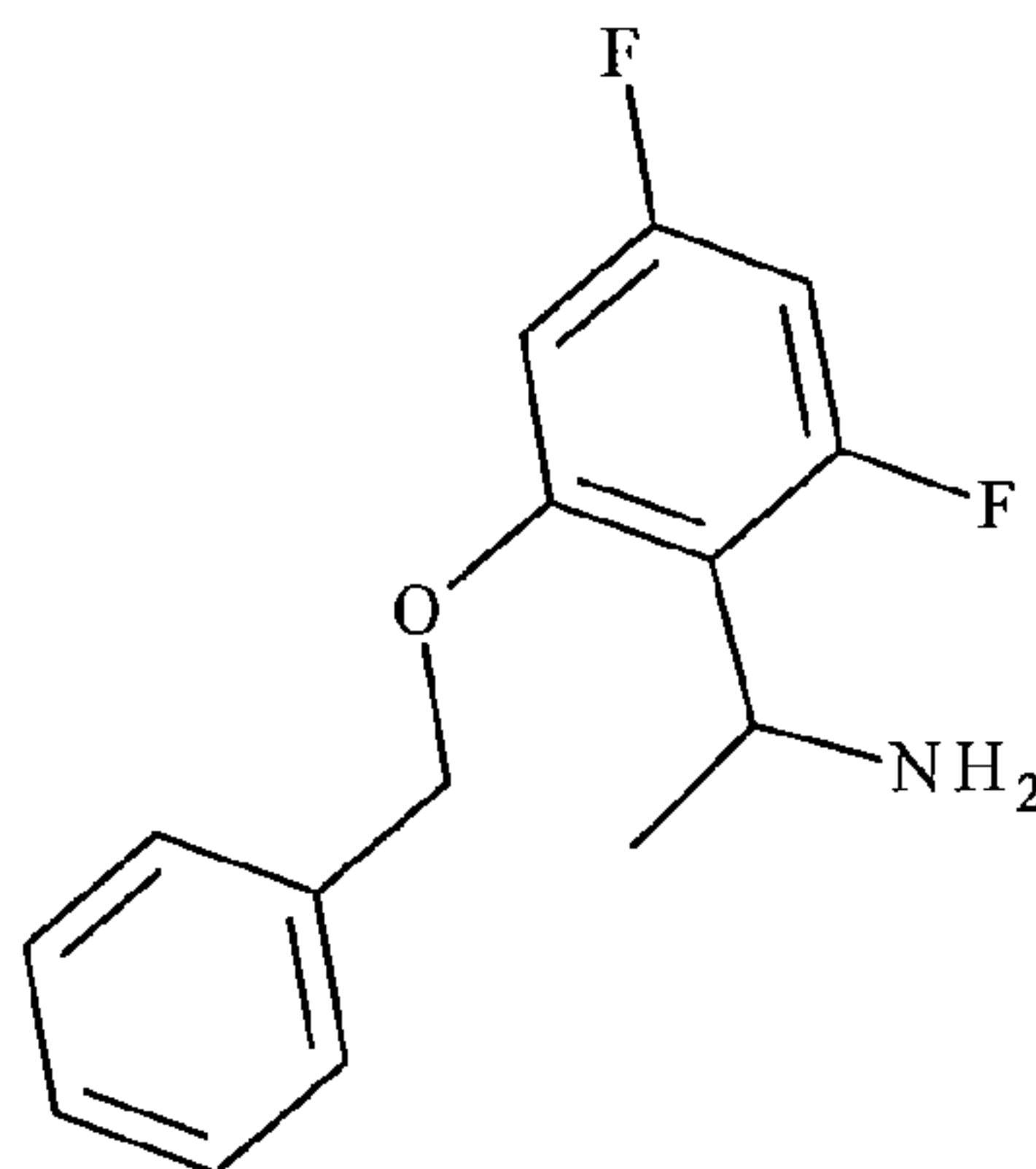
441

-114-

Intermédiaire 443 :Obtenu à partir de l'intermédiaire **441** selon le **protocole XII**

RMN ¹H (400MHz ; 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)

5 **IR (cm⁻¹):** 3500-2450

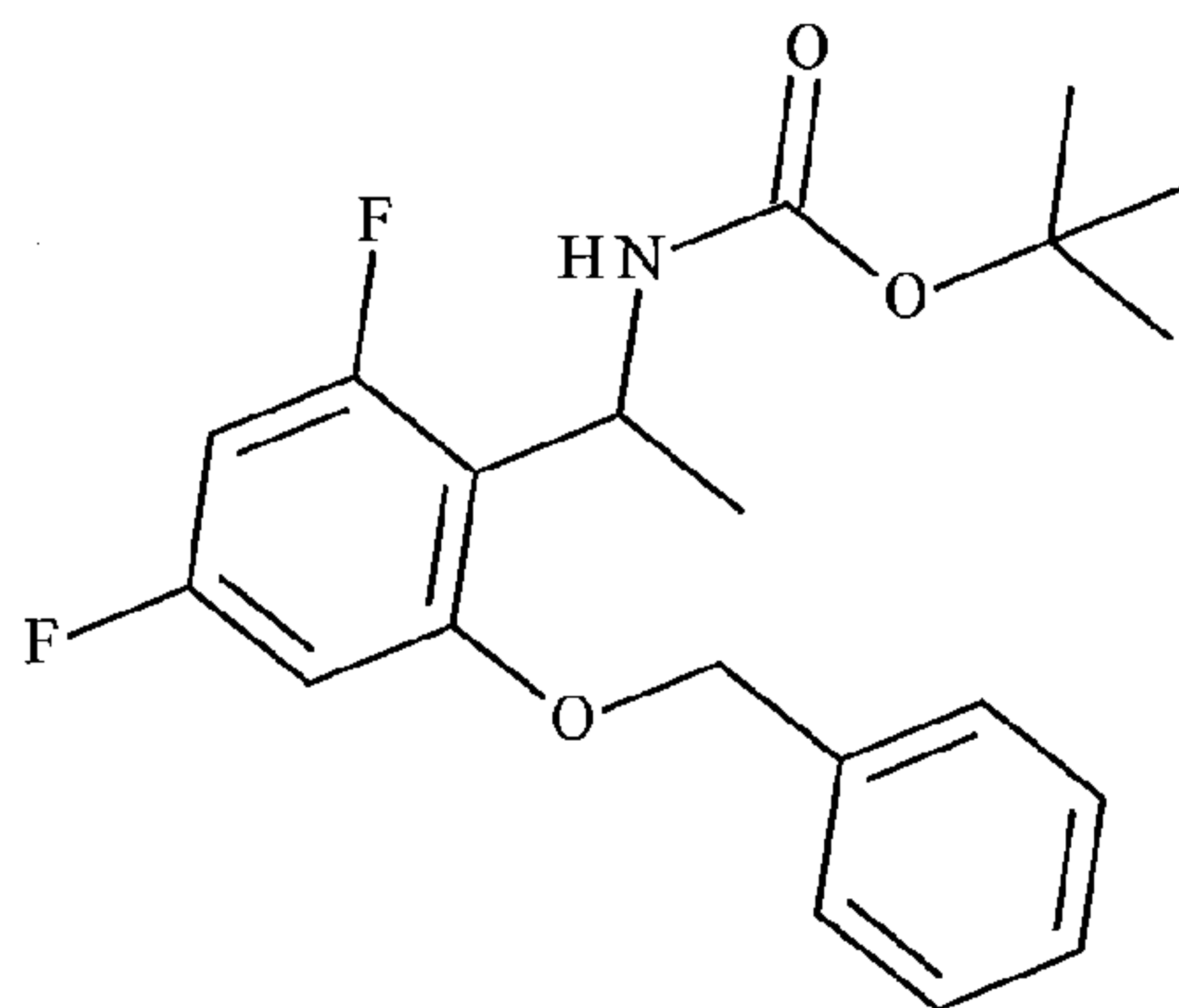
**443****Intermédiaire 444 :**

Obtenu par protection de l'intermédiaire **443** selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **158 (protocole VI)**

10

RMN ¹H (400MHz, 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**

15

-115-

Intermédiaire 558 :

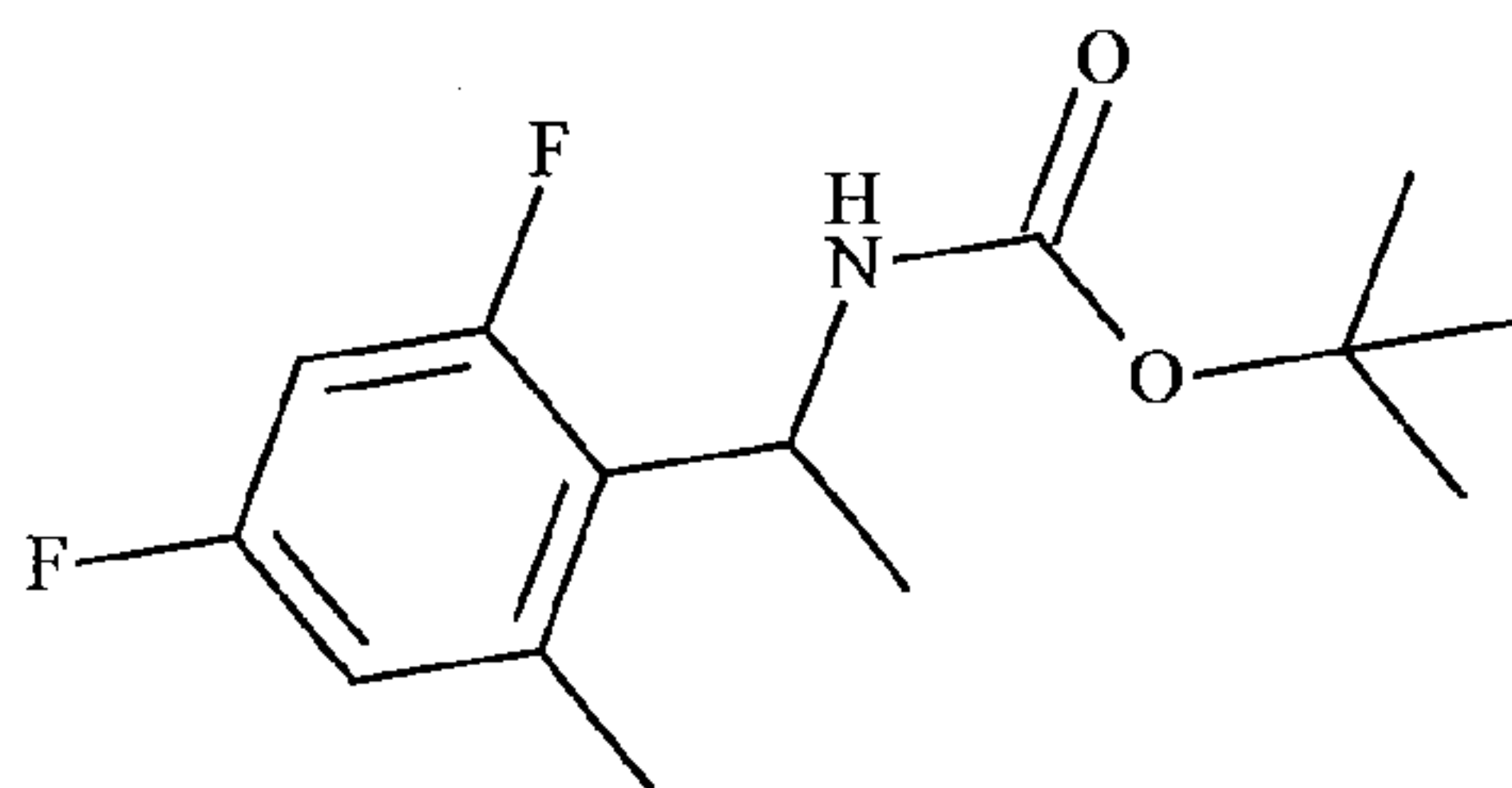
Obtenu à partir de l'intermédiaire 444 selon le mode opératoire suivant :

6,3g de l'intermédiaire 444 sont engagés dans une réaction de débenzylation en présence de 10% en masse de Pd/C 10% dans l'acétate d'éthyle pour obtenir 4,5g de l'intermédiaire phénolique 556. Les 4,5g de l'intermédiaire 556 ont conduit à l'intermédiaire 557 (5.2g de triflate) (Chromatographie flash sur SiO₂, gradient Cyclohexane/chlorure de méthylène 10/90 à 100% de chlorure de méthylène). L'intermédiaire 557 (4,3g) a été transformé en intermédiaire 558 selon le mode opératoire suivant :

Un mélange de 557 (1g, 2.47 mmoles), de triméthyl-boroxine (0,62 g, 5 mmoles), de K₂CO₃ (1.36 g, 9.8 mmoles) dans le 1,4-dioxane (10 mL) dégazé par N₂ pendant 15minutes est traité avec du Pd(PPh₃)₄ (0,57 g, 0,5 mmoles). Le milieu est chauffé au reflux 1 heure. Après retour à température ambiante le solide est filtré, le filtrat est concentré sous vide. L'intermédiaire 558 (0.55g) est obtenu après purification sur silice. (obtention de 2,4g de méthyle après chromatographie flash sur SiO₂, gradient chlorure de méthylène 100% à chlorure de méthylène/AcOEt 90/10).

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 7,24-6,95 (d large et m, 1H), 6,95 (ddd, 1H), 6,86 (d large, 1H), 4,85 (quint, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,33-1,19 (2s large, 9H)

IR (cm⁻¹): 3468, 1705

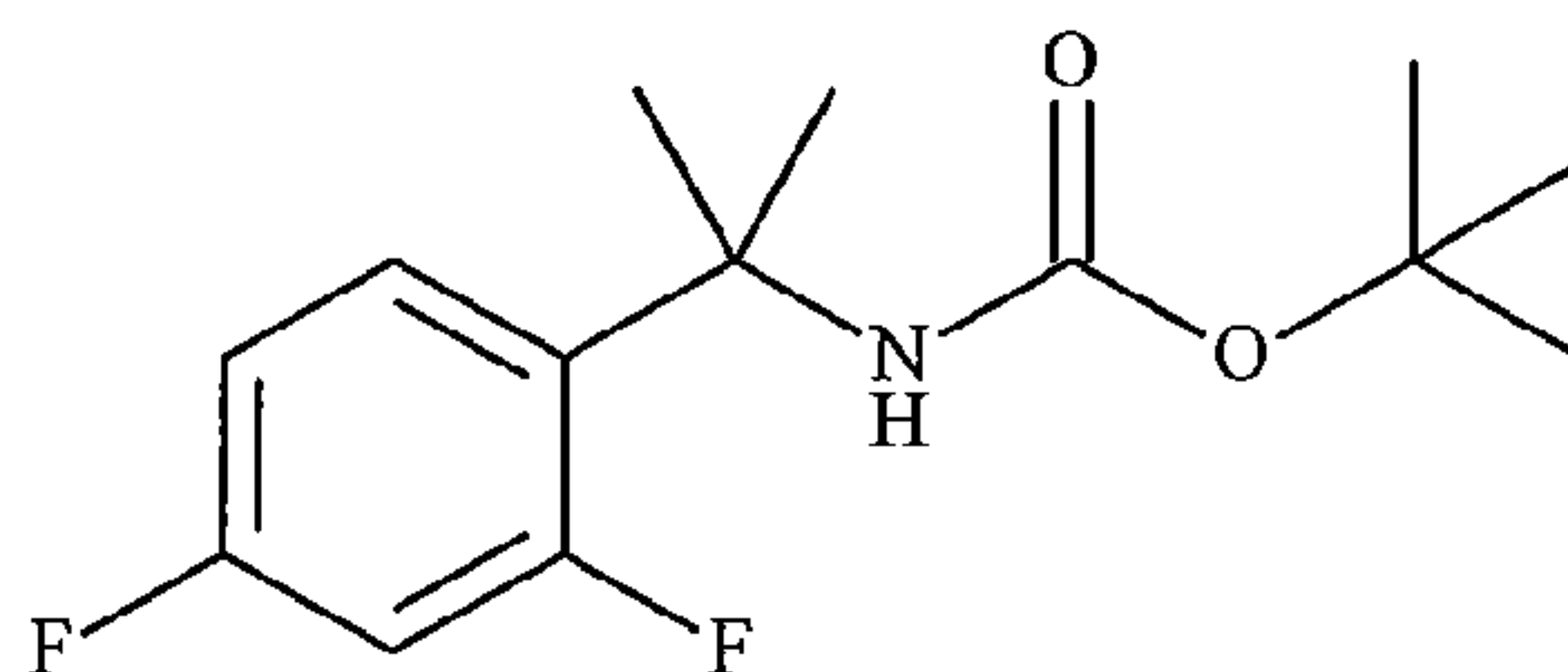
**558****Intermédiaire 465 :**

Obtenu à partir du 2,4-difluorobenzonitrile commercial selon le **protocole 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.

-116-



465

Intermédiaire 484 :***N*-[(2,4-difluorophényl)méthylidène]-(2*S*)-2-méthylpropane-2-sulfinamide**

- 5 Obtenu par réaction du 2,4-difluorobenzaldéhyde avec le (*S*)-(-)-2-méthylpropane-2-sulfinamide selon le **protocole XIV**

Intermédiaire 482 :

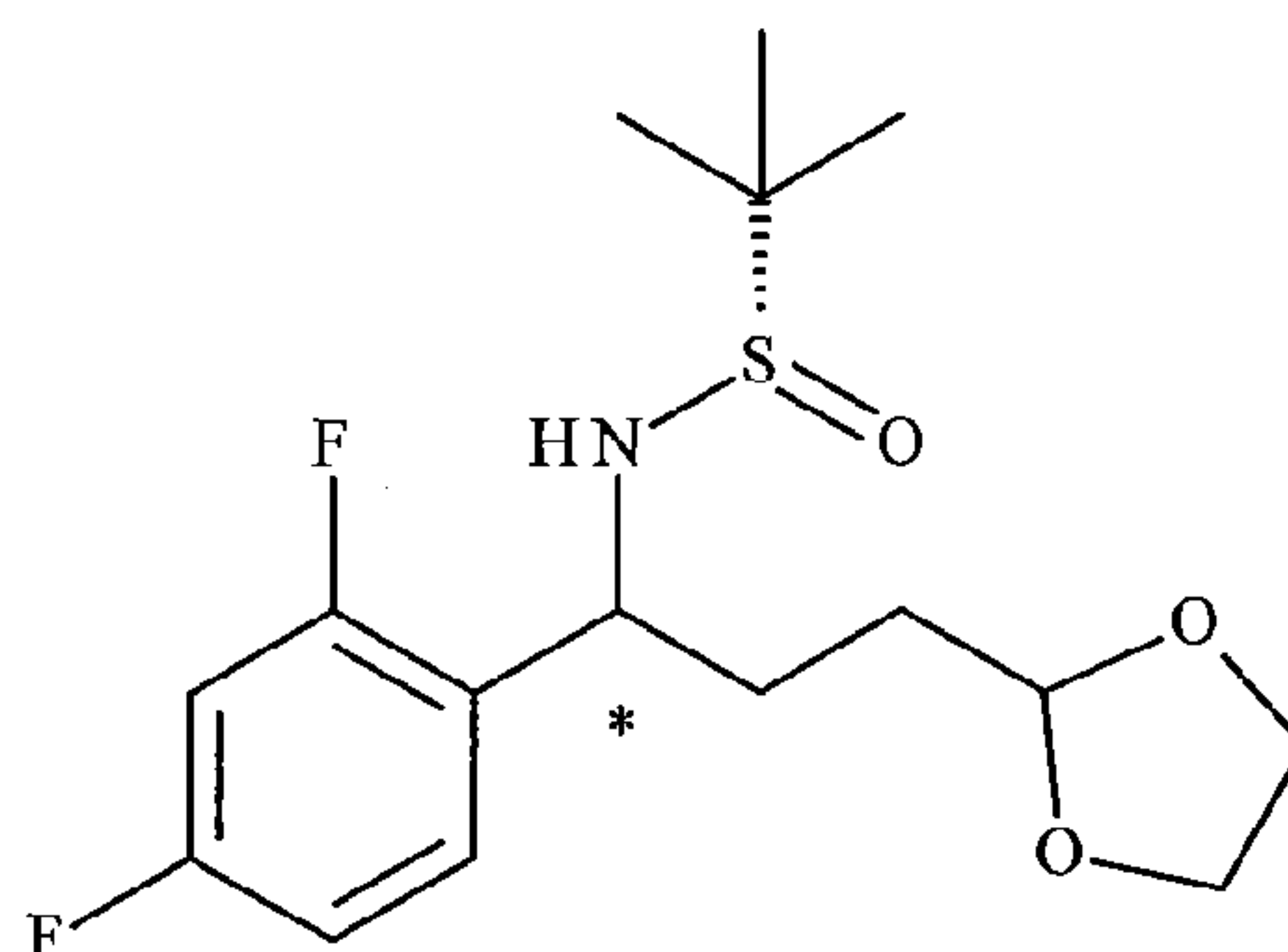
- A une solution de *N*-[(2,4-difluorophényl)méthylidène]-(2*S*)-2-méthylpropane-2-sulfinamide (5,1 g, 20 mmol) dans le THF (30 mL), refroidie à -60°C est ajouté une
- 10 solution de 2-(1,3-dioxolan-2-yl)éthyl-MgBr dans le chlorure de méthylène (32 mL) préparée par réaction de Magnesium (0,42 g) et de 2-(2-bromoéthyl)-1,3-dioxolane. Le mélange réactionnel est agité à -60°C pendant 20 minutes, puis il est hydrolysé à -40°C par une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. Le milieu est décanté en présence d'éther éthylique, la phase organique est lavée par une solution saturée en NaCl, séchée sur
- 15 MgSO₄ puis concentrée. Une chromatographie sur silice (éluant CH₂Cl₂/THF 95/5) conduit à l'obtention de 1,7 g de l'intermédiaire **482** sous forme d'une huile.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆): δ 7,58 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 5,71 (d, NH), 4,78 (t, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,85-3,73 (2m, 4H), 1,95-1,4 (m, 4H), 1,09 (s, 9H)

IR (cm⁻¹): 3230, 1048

- 20 **Pureté optique** (SFC: Colonne AD 5μM 4,6x250 mm; CO₂ / MeOH : 90 / 10; Détection: 260nm) : > 98,6%

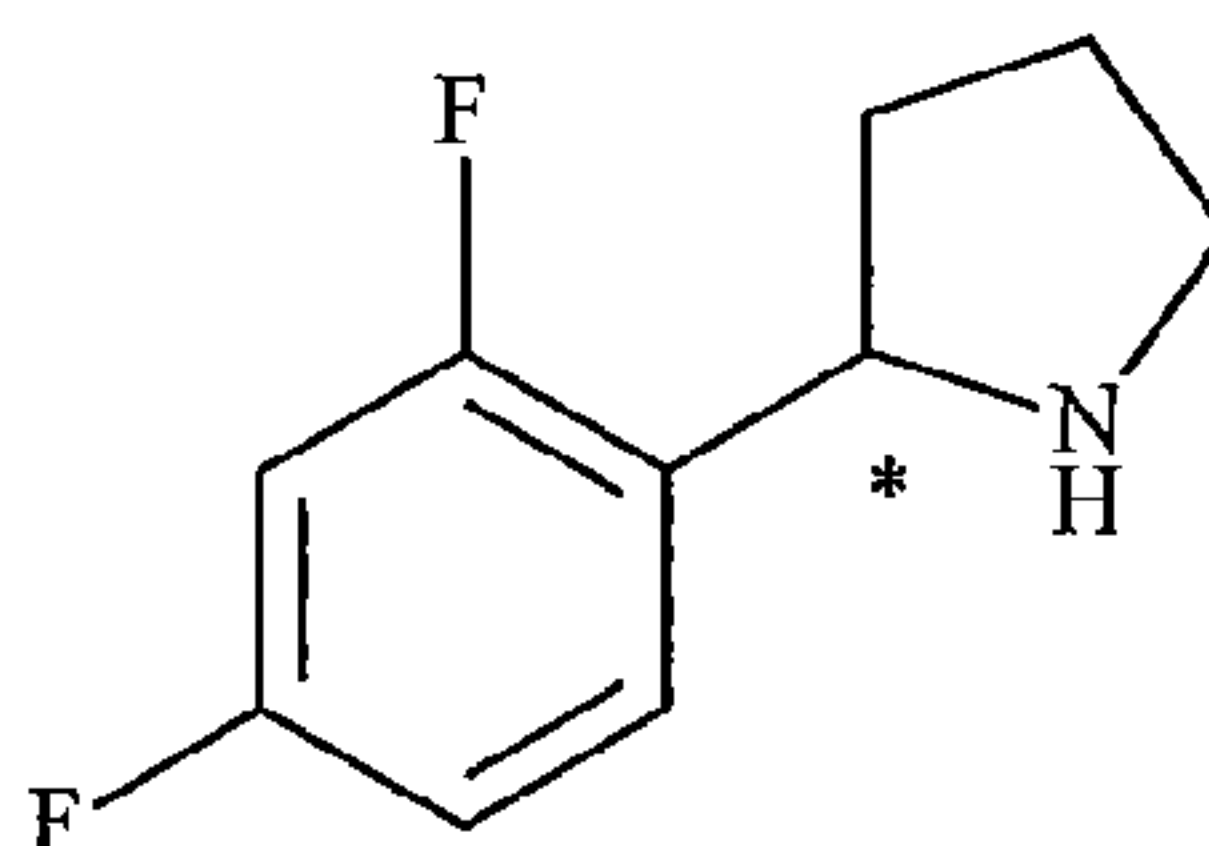
-117-

**482****Intermédiaire 483 :**

A une solution de l'intermédiaire **482** (5,2 g, 15mmoles) dans un mélange EtOH/H₂O (50 mL/50 mL) est ajouté de l'acide trifluoro acétique (10 mL) et du PtO₂ (0,5 g). Le mélange est hydrogéné à pression atmosphérique et à température ambiante pendant 22 heures. Le catalyseur est filtré et le filtrat concentré. Le résidu repris par de l'eau est extrait par de l'éther éthylique. La phase aqueuse est amenée à pH basique par une solution de NaOH 10N. Après extraction à l'éther éthylique, lavage par une solution aqueuse saturée en NaCl séchage sur MgSO₄, l'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention de l'intermédiaire **483** (2,2 g).

RMN ¹H (300MHz, 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 large, NH), 1,72 (quint, 2H), 1,4 (m, 1H), 1,12 (m, 1H)

IR (cm⁻¹): 3286, 1097, 846

**483****Intermédiaire 484 :**

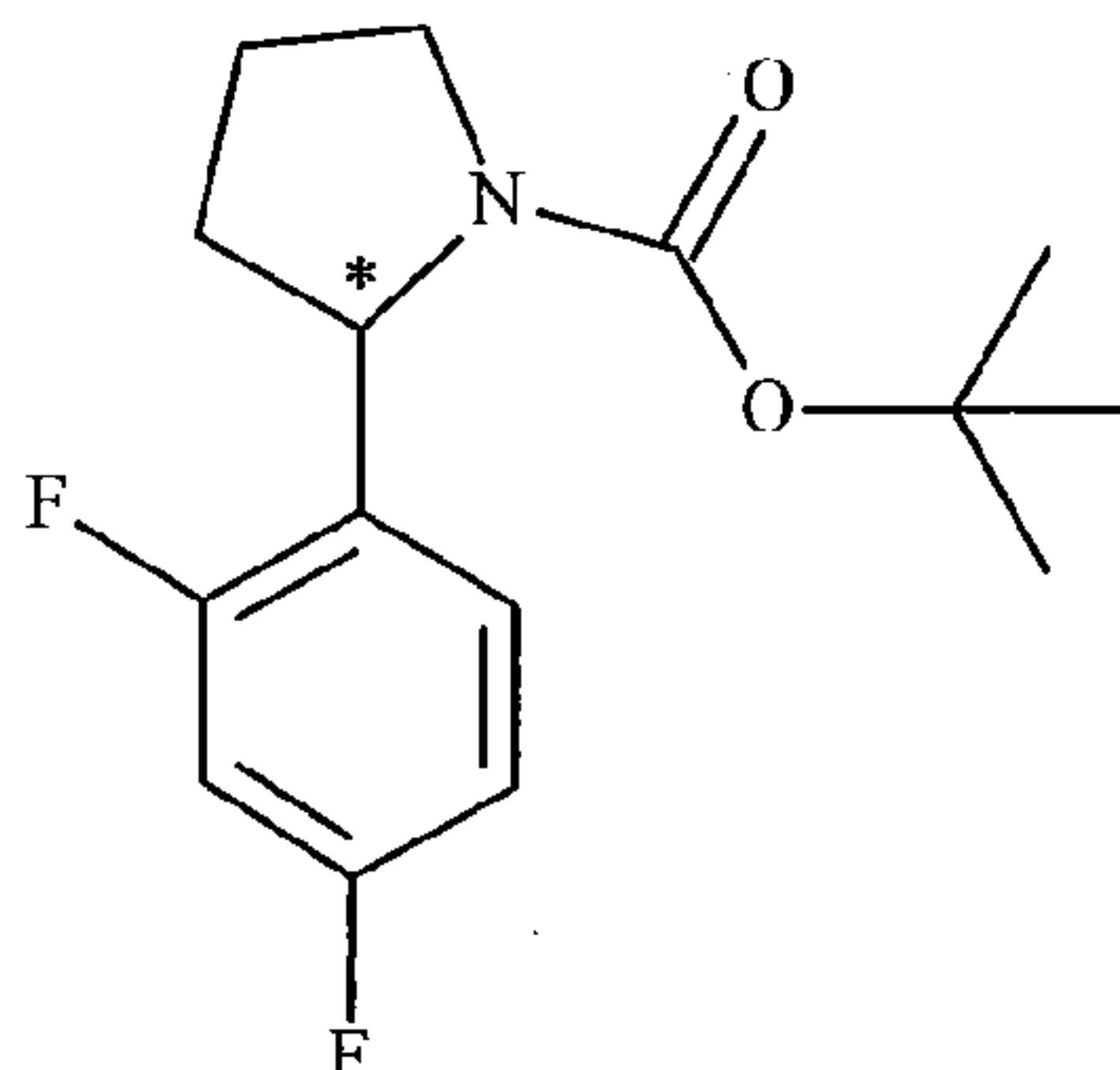
Obtenu par protection de l'intermédiaire **483** selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **158** (protocole VI)

-118-

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6): δ 7,21 (dt, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 4,94 (dd, 1H), 3,50 (t, 2H), 2,32 (m, 1H), 1,85 (quint, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,23 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 1687, 1117

Excès énantiomérique > 99%



5

484

Intermédiaire 521 :

***N*-[(2,4-difluorophényl)méthylidène]-(2*R*)-2-méthylpropane-2-sulfinamide**

Obtenu par réaction du 2,4-difluorobenzaldéhyde avec le (*R*)-(+)-2-méthylpropane-2-sulfinamide selon le **protocole XIV**.

10

L'intermédiaire **520**, inverse optique de l'intermédiaire **483**, a été obtenu selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **483** à partir du *N*-[(2,4-difluorophényl)méthylidène]-(2*R*)-2-méthylpropane-2-sulfinamide, via l'intermédiaire **519**.

Intermédiaire 519 :

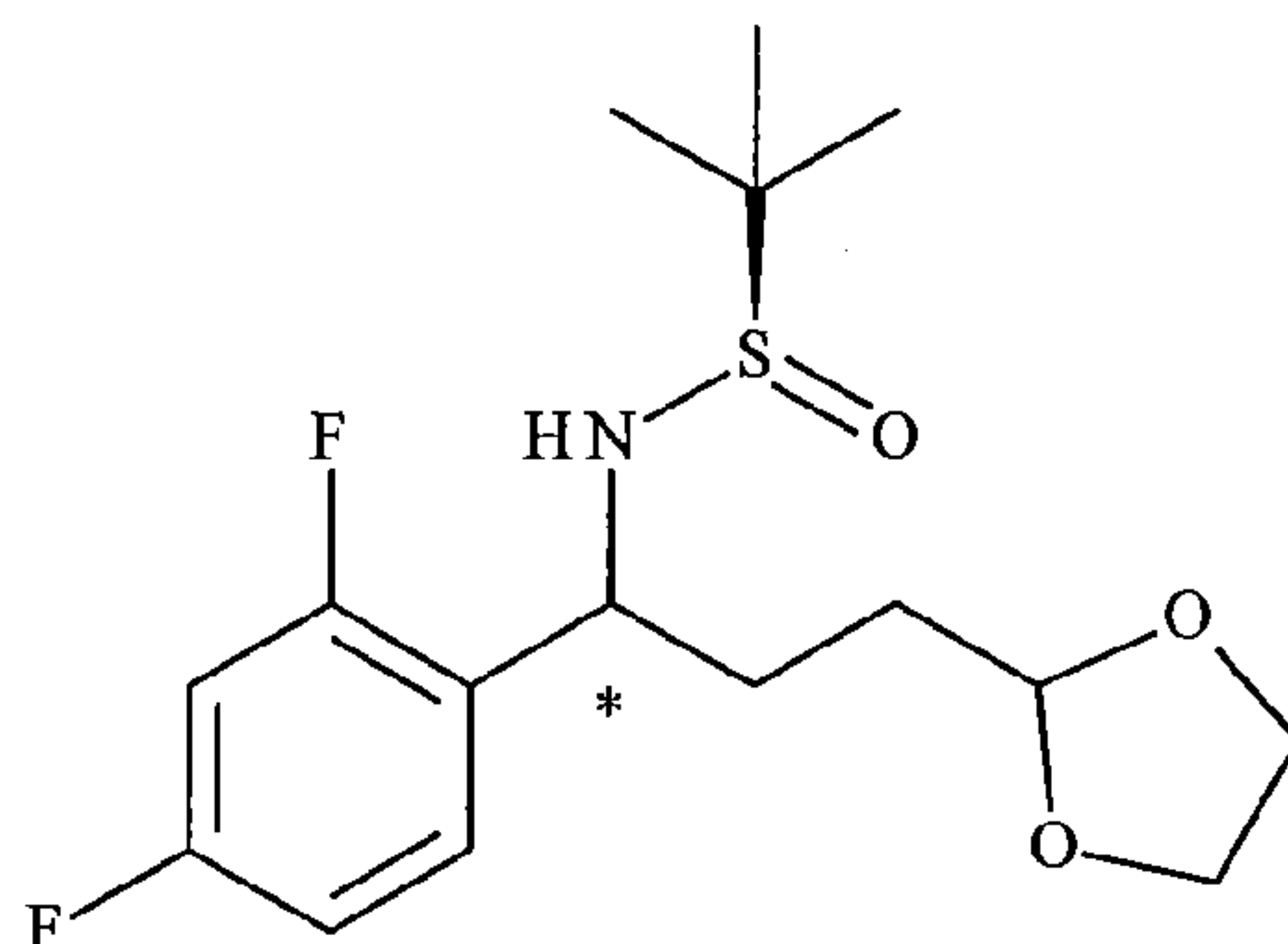
RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 7,60 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 5,7 (d, 2H), 4,8 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,85-3,75 (2m, 4H), 1,95-1,6 (m, 4H), 1,1 (s, 9H)

15

IR (cm^{-1}): 3230, 1047

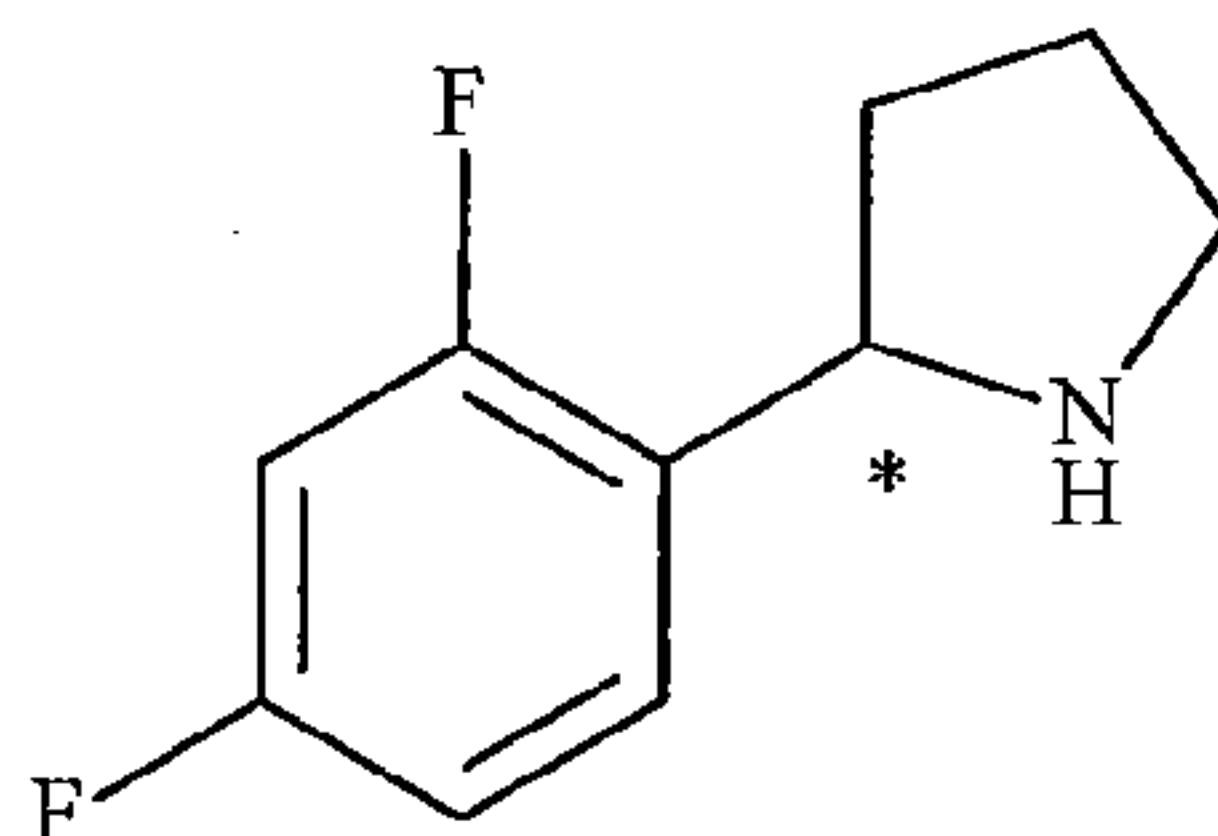
Pureté optique (SFC: Colonne AD 5 μM 4,6x250 mm; CO_2/MeOH : 90/10; Détection: 260nm): > 99%.

-119-

**519****Intermédiaire 520 :**

5 **RMN ¹H** (300MHz, 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 large, NH), 1,72 (quint, 2H), 1,4 (m, 1H), 1,12 (m, 1H).

IR (cm⁻¹): 3286, 1097, 846.

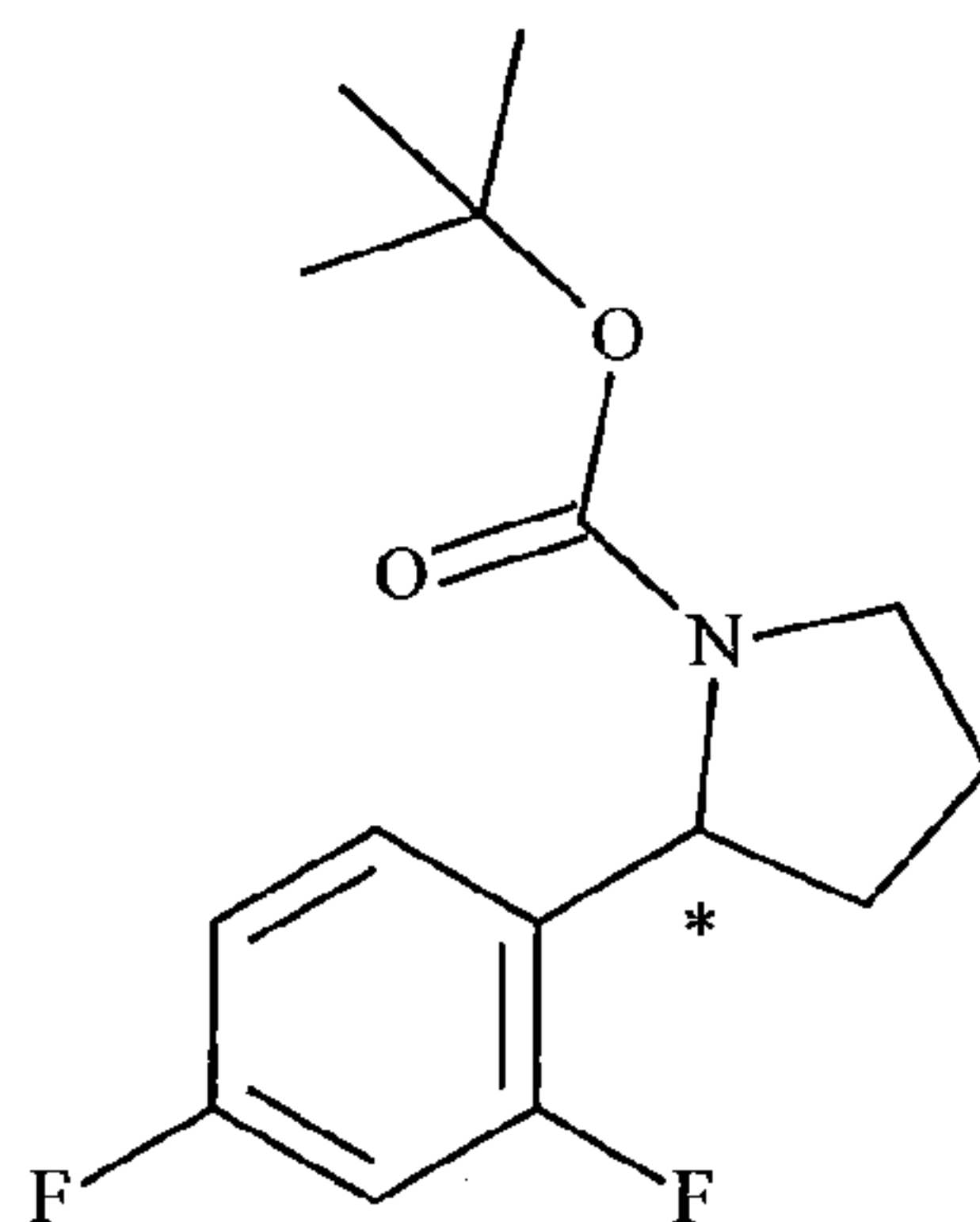
**520****Intermédiaire 521 :**

10 **Obtenu par protection de l'intermédiaire 520 selon le protocole décrit pour l'intermédiaire 158**

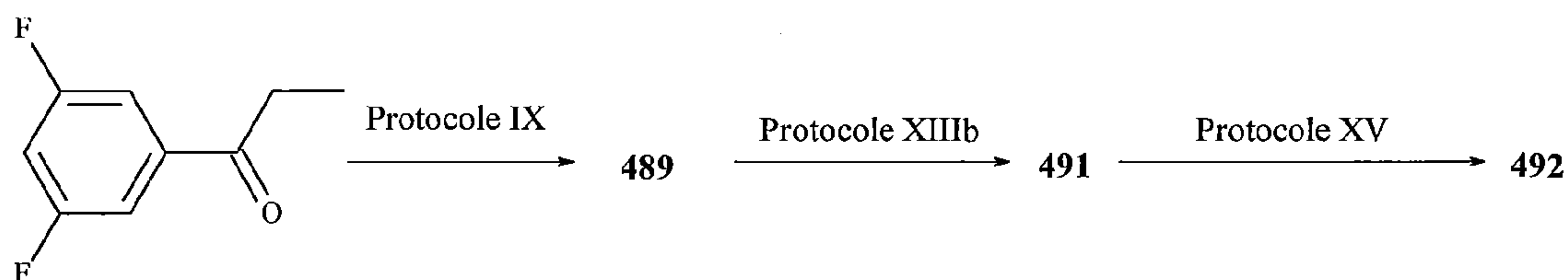
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 7,3-7,1 (2m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,0-4,85 (m, 1H), 3,6-3,35 (m, 2H), 2,32-1,7 (2m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,35-1,1 (2s, 9H)

IR (cm⁻¹): 1687

-120-

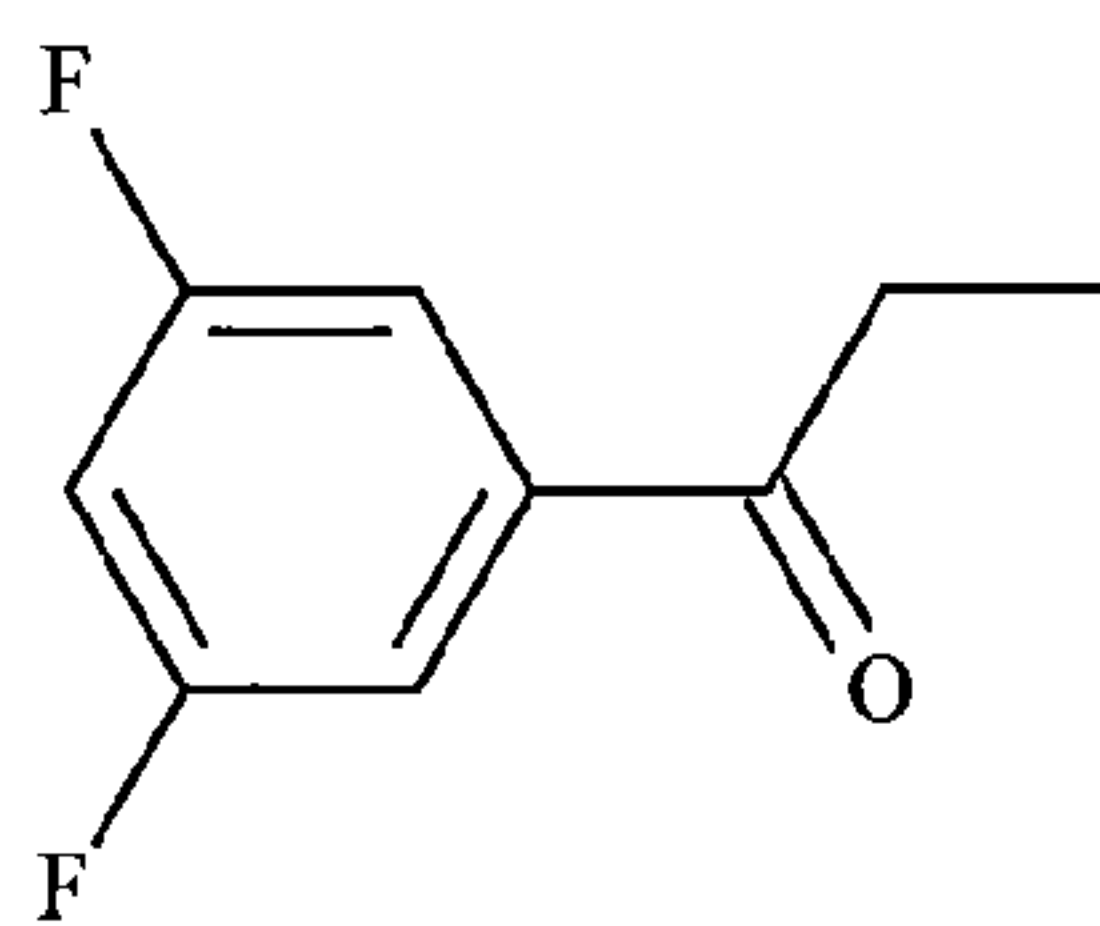


521

Intermédiaire 492 :**5 Intermédiaire 489 :**

Obtenu à partir de l'acide 3,5-difluorobenzoïque commercial et du bromure d'éthylmagnésium selon le **protocole IX**

GC-EI (70 eV): $M^+ = 170$.



489

10

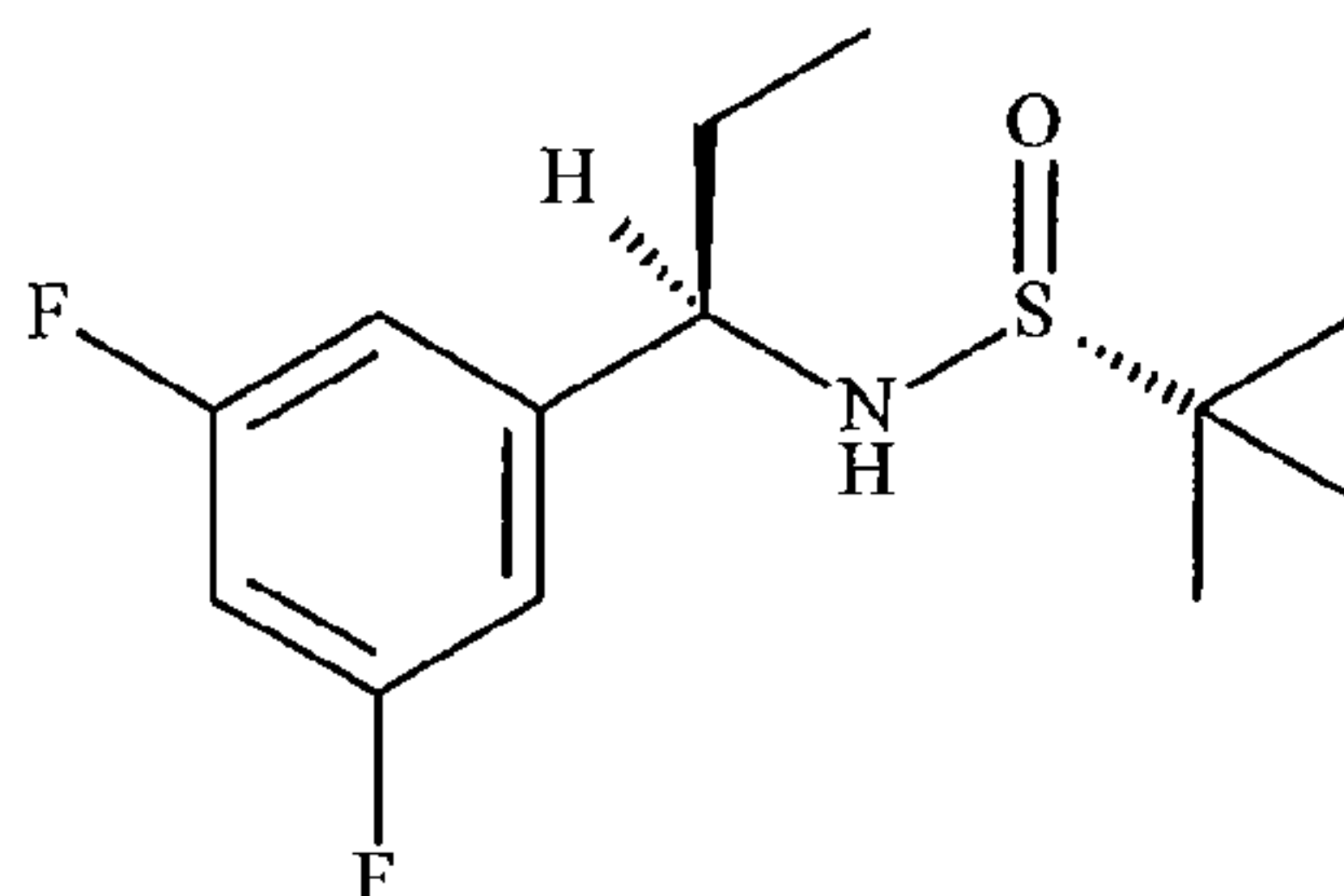
Intermédiaire 491 :

Obtenu par réaction de l'intermédiaire **489** et du (*R*)-(+)-2-méthyl-2-propanesulfonamide selon le **protocole XIIIb**

-121-

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 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



5

491

Intermédiaire 492 :

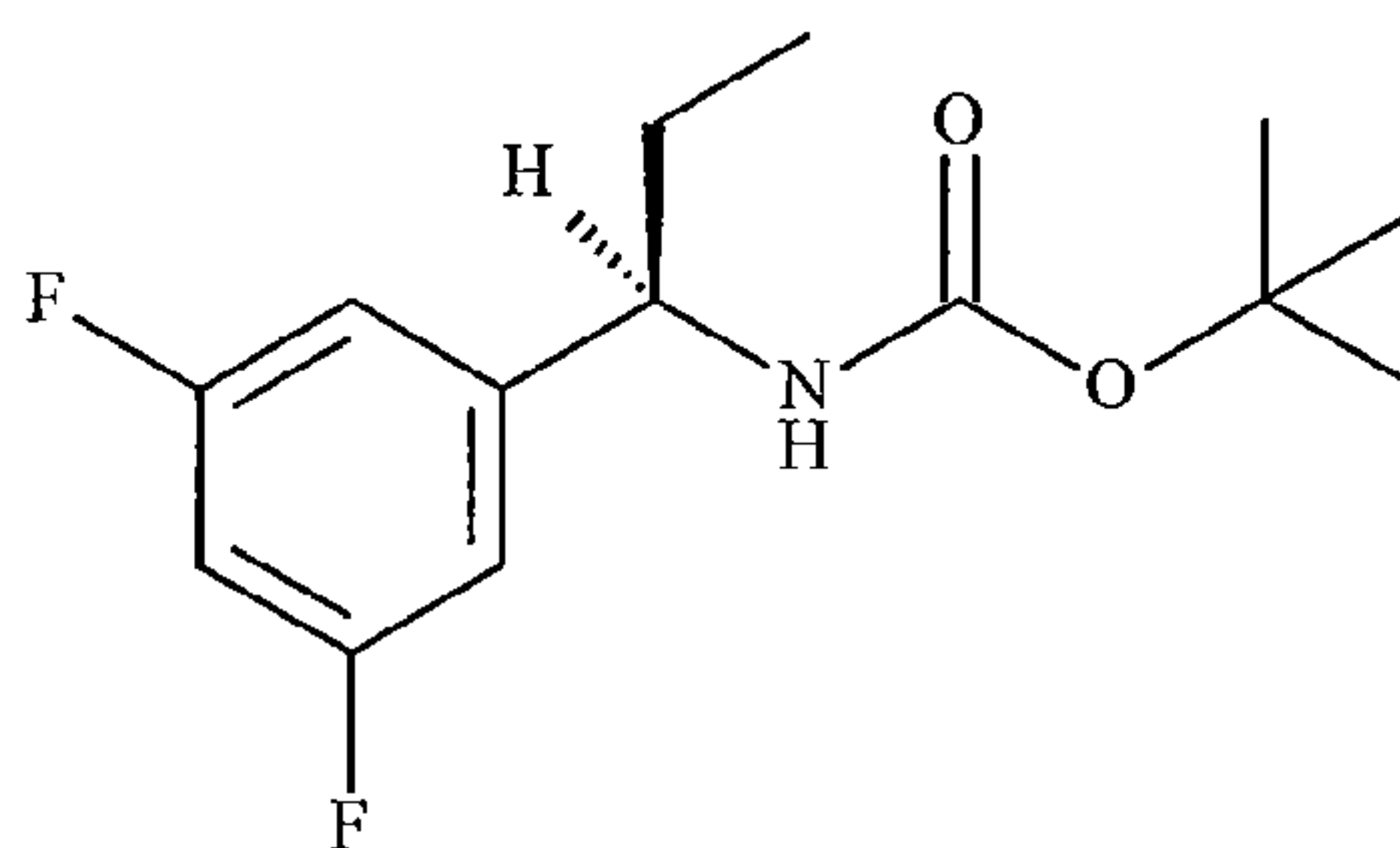
Obtenu à partir de l'intermédiaire **491** selon le **protocole XV**

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 7,05 (td, 1H), 7,00 (d large, 2H), 4,40 (m, 1H), 1,60 (quint, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,80 (t, 3H)

10

IR (cm^{-1}): 3371, 1679

Excès énantiomérique > 99%

**492**

Intermédiaire 499 :

15

La préparation de l'intermédiaire **497** est décrite au **protocole XIV**.

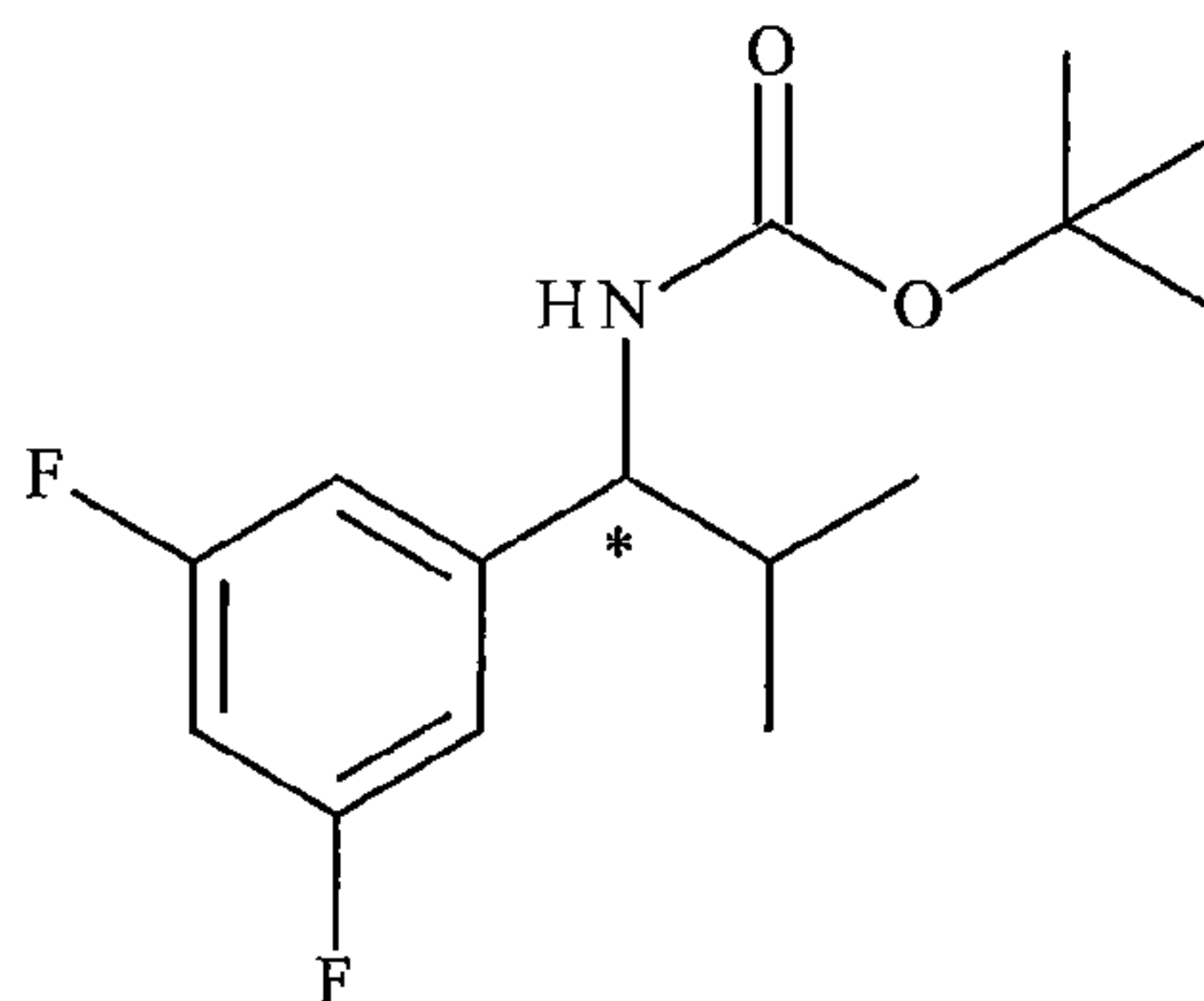
Intermédiaire 499 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **497** selon le **protocole XV**

-122-

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): 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)

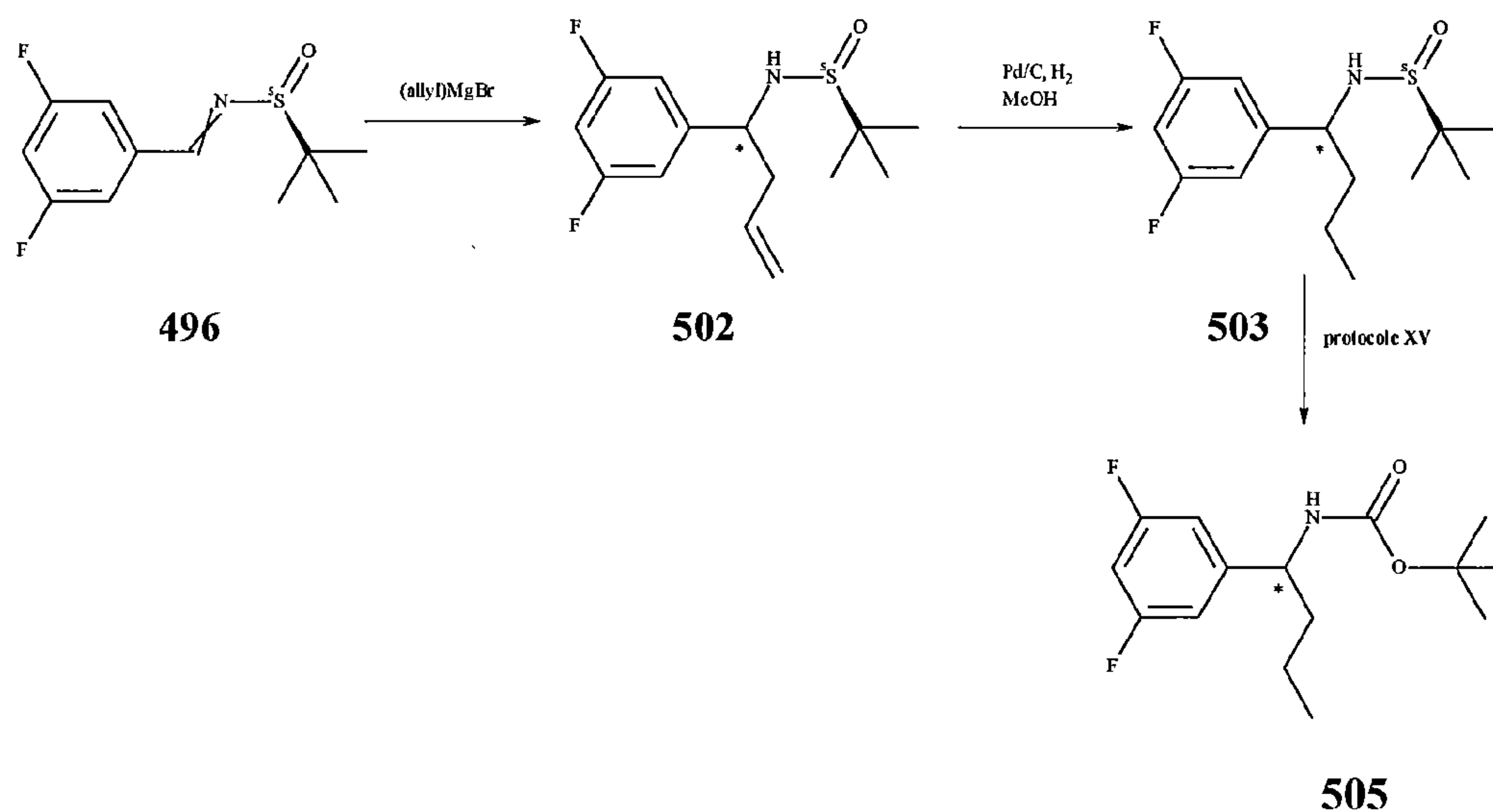
IR (cm^{-1}): 3365, 1678, 1161



5

499

Intermédiaire 505 :



10 La préparation de l'intermédiaire **496** est décrite au **protocole XIV**.

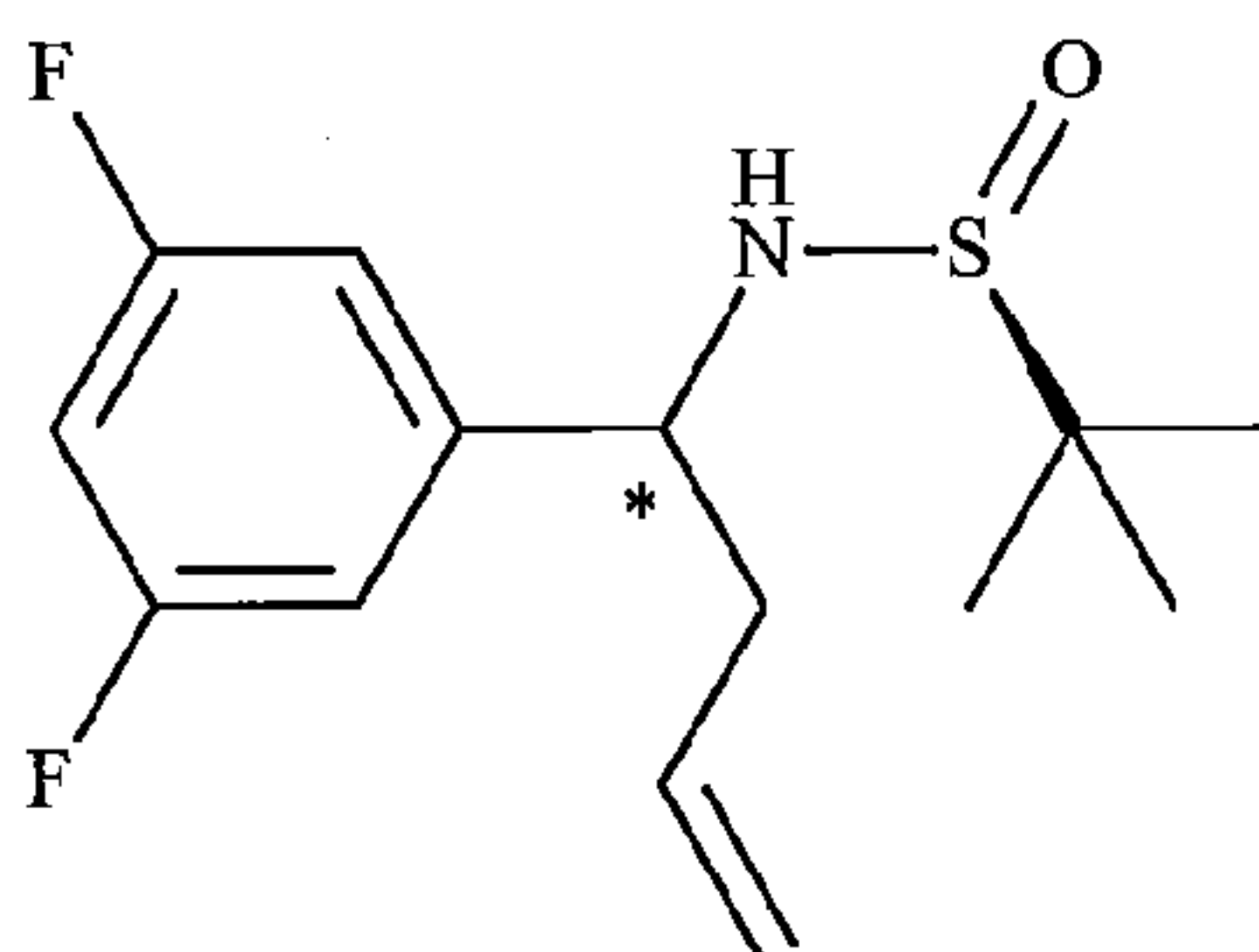
Intermédiaire 502 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **496** et de (allyl)MgBr selon le **protocole XIV** (voir préparation de l'intermédiaire **497**)

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): 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)

15

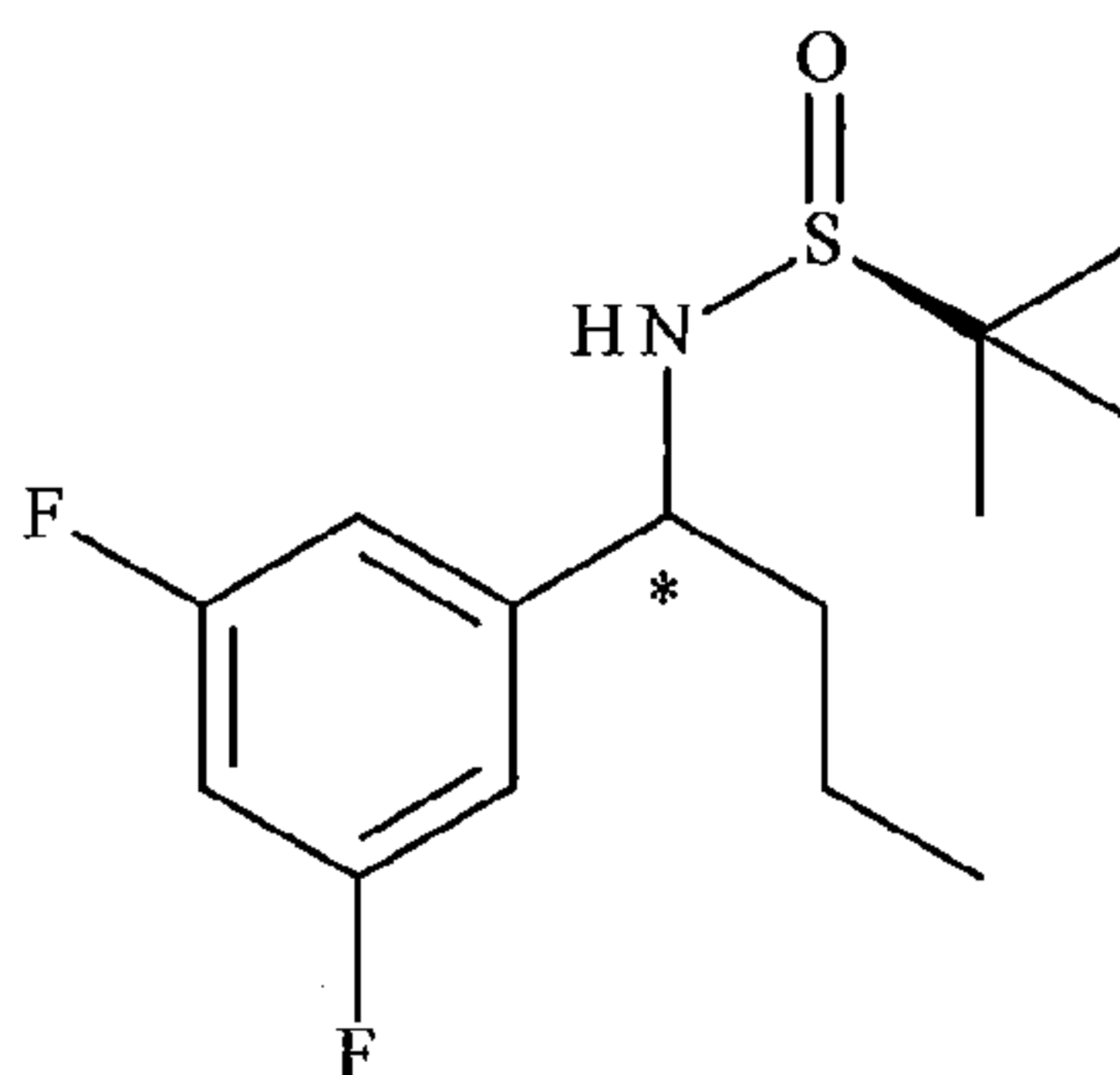
-123-

IR (cm⁻¹): 3205, 1053.**502****Intermédiaire 503 :**

- 5 Obtenu à partir de l'intermédiaire **502** en présence de Pd/C 10% dans le méthanol sous hydrogène pendant 2 jours (2,9 g de l'intermédiaire **502** engagés, 2,9g de l'intermédiaire **503** obtenus).

RMN ¹H (400MHz, 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)

- 10 **IR (cm⁻¹):** 3208, 1052

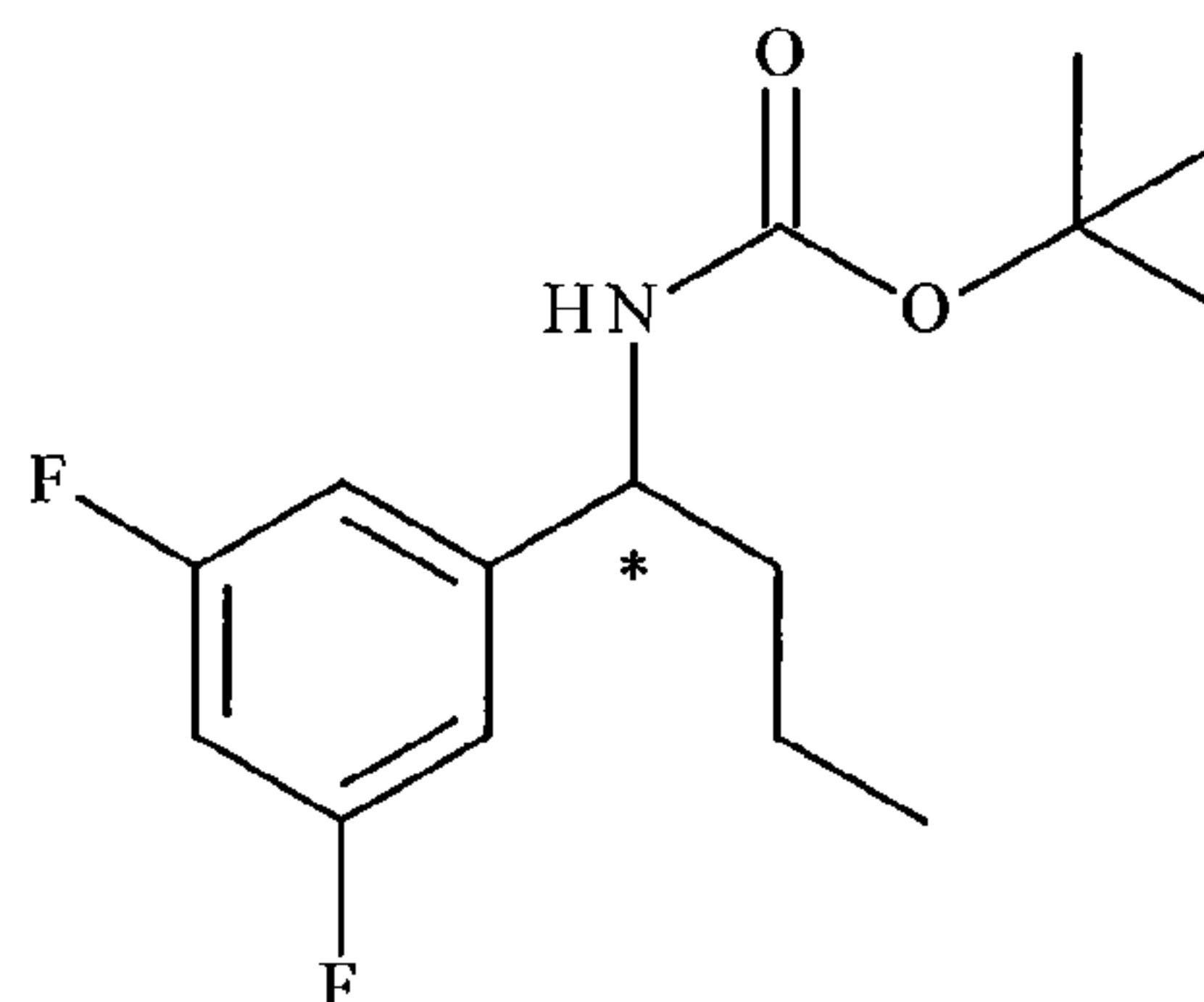
**503****Intermédiaire 505 :**

Obtenu à partir de l'intermédiaire **503** selon le **protocole XV**

- 15 **RMN ¹H** (400MHz, DMSO-d₆): 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

-124-

**505****Intermédiaire 510 :**

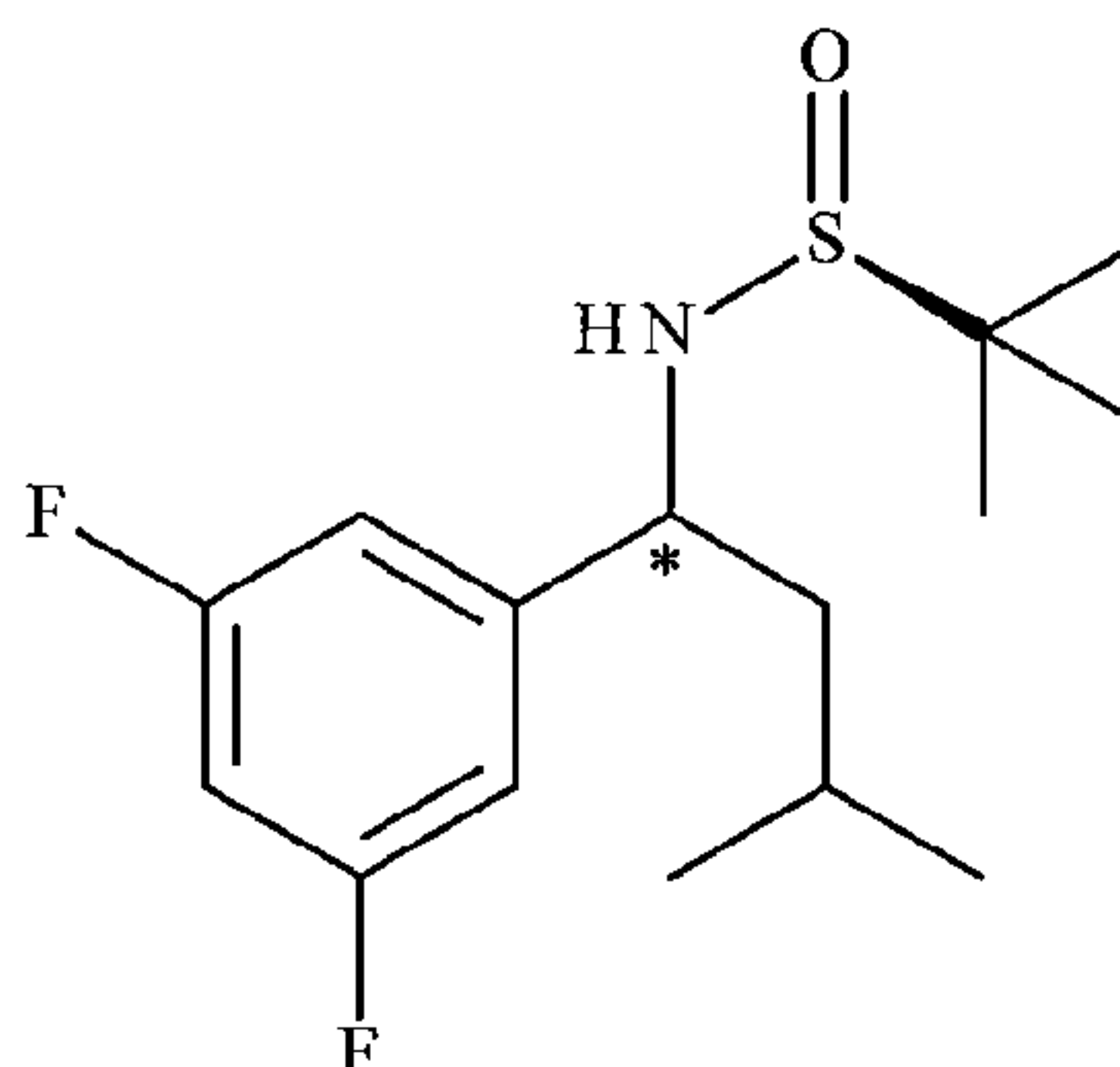
La préparation de l'intermédiaire **496** est décrite au **protocole XIV**.

5 Intermédiaire 508 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **496** et de *i*-BuMgCl selon le **protocole XIV**

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): 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**

10

Intermédiaire 510 :

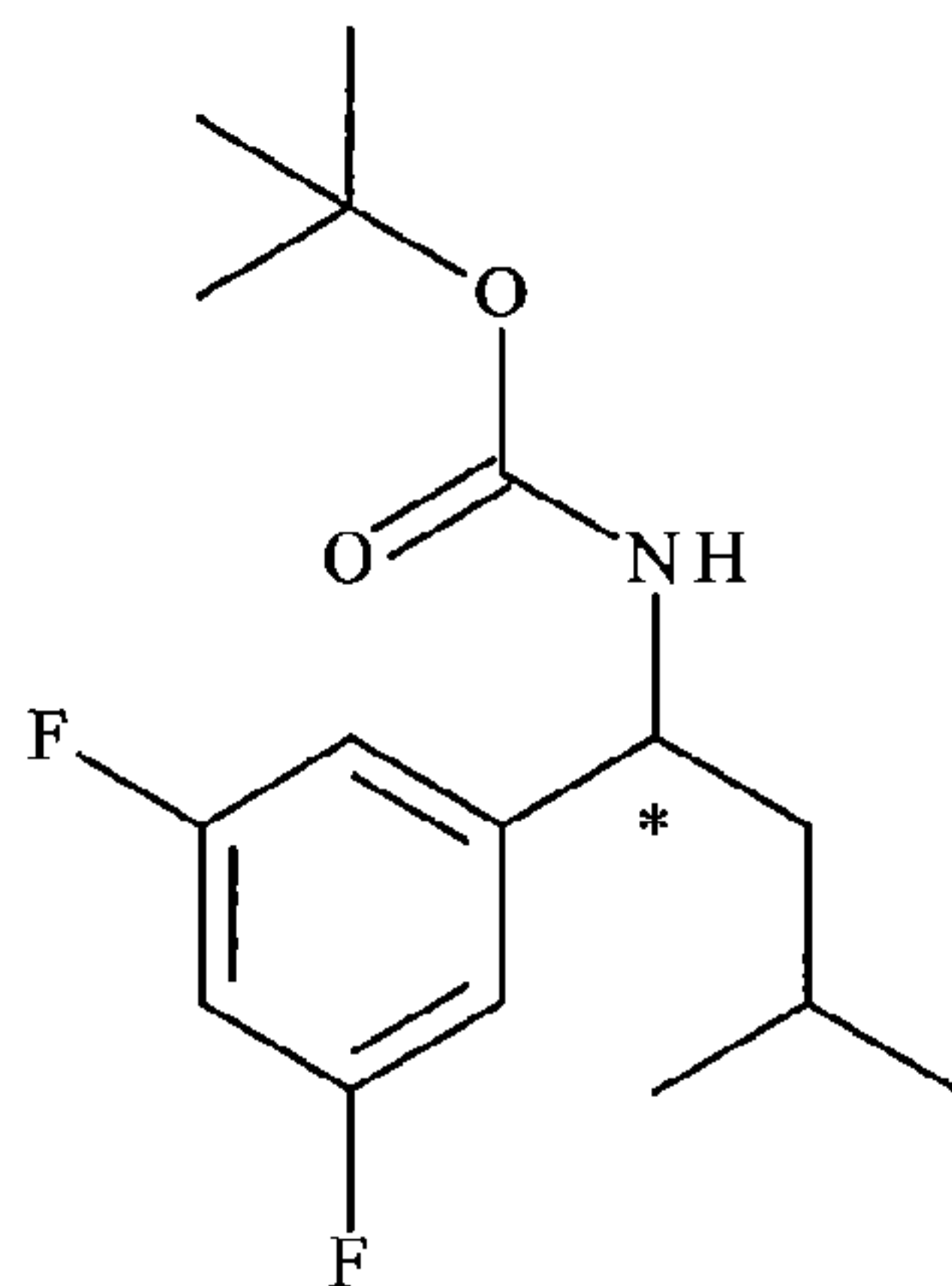
Obtenu à partir de l'intermédiaire **508** selon le **protocole XV**

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

15

IR (cm⁻¹): 3367, 1681, 1253

-125-

**510****Intermédiaire 526 :****Intermédiaire 525 :**

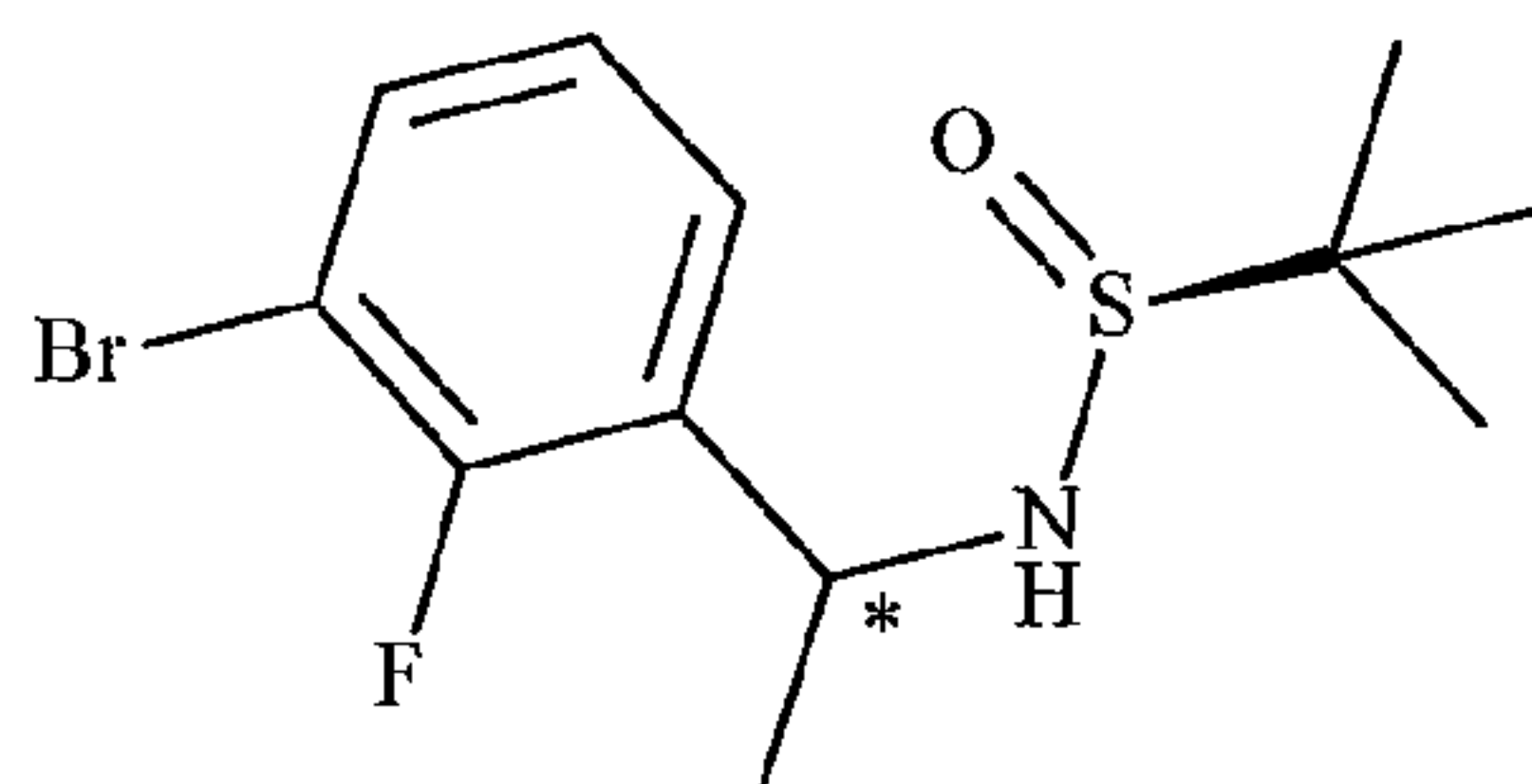
- 5 Obtenu par réaction du (*S*)-2-méthylpropane-2-sulfinamide avec le 3-bromo-2-fluorobenzaldéhyde commercial selon le **protocole XIV**

Intermédiaire 526 :

Obtenu par traitement au MeMgBr (3M/éther) de l'intermédiaire **525** selon le **protocole XIV**

- 10 **RMN ¹H** (400MHz, 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**

-126-

Intermédiaire 550 :

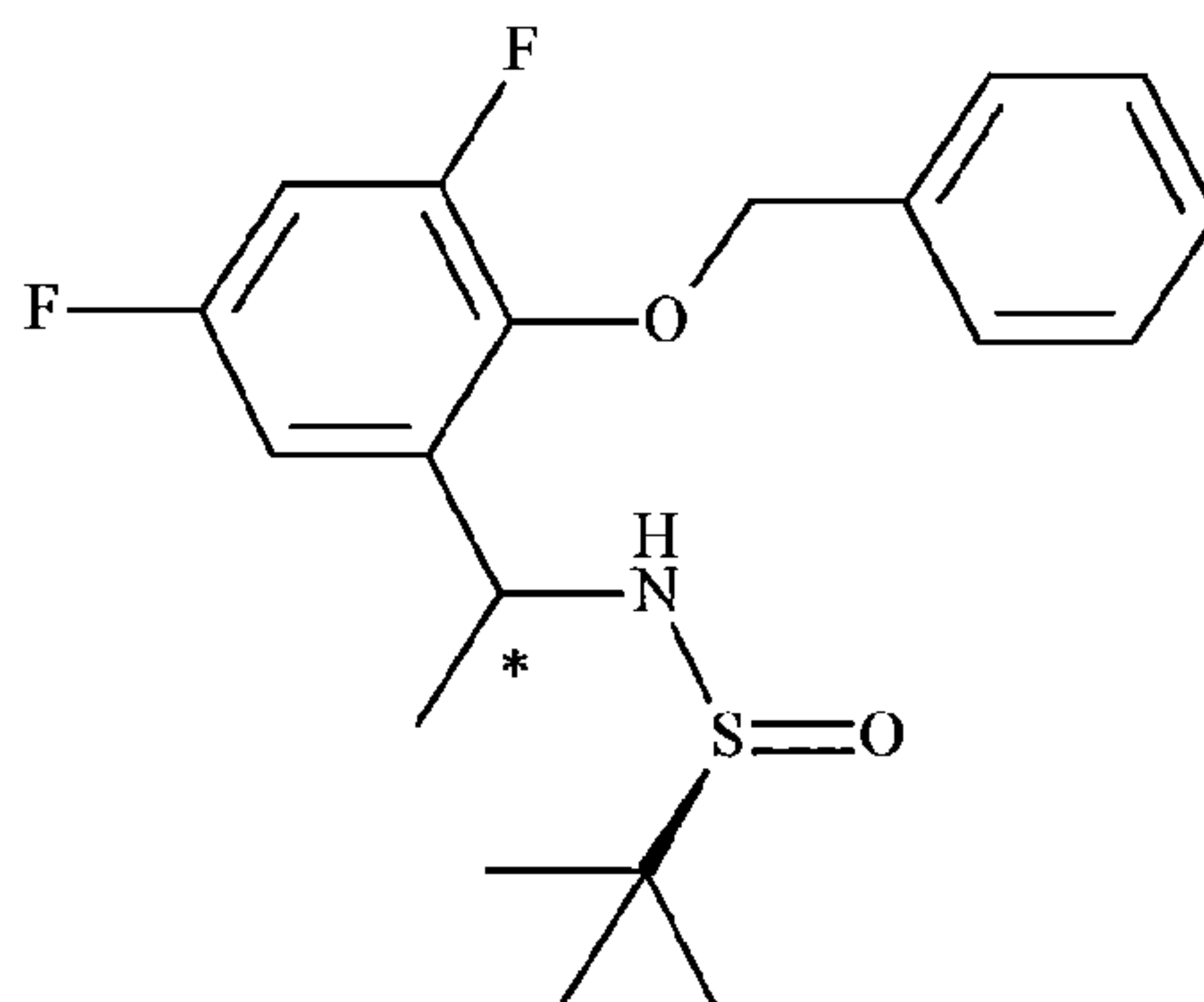
La préparation de l'intermédiaire **547** est décrite au **protocole XI**.

Intermédiaire 548 :

Obtenu par réaction de l'intermédiaire **547** et du (*R*)-(+)-2-méthyl-2-propanesulfinamide selon le **protocole XIII**

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

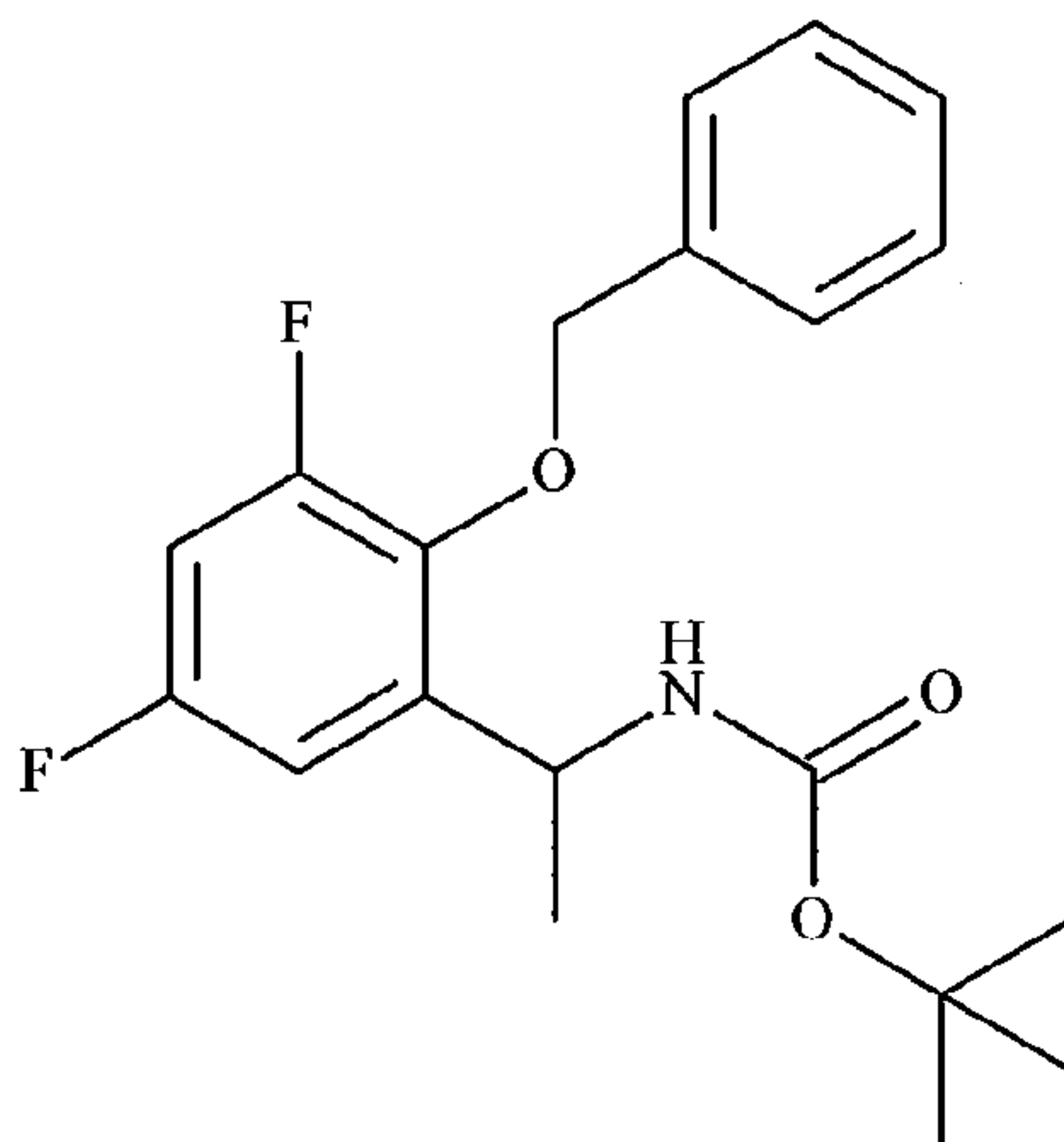
**548****Intermédiaire 550 :**

Obtenu à partir de l'intermédiaire **548** selon le **protocole XV**

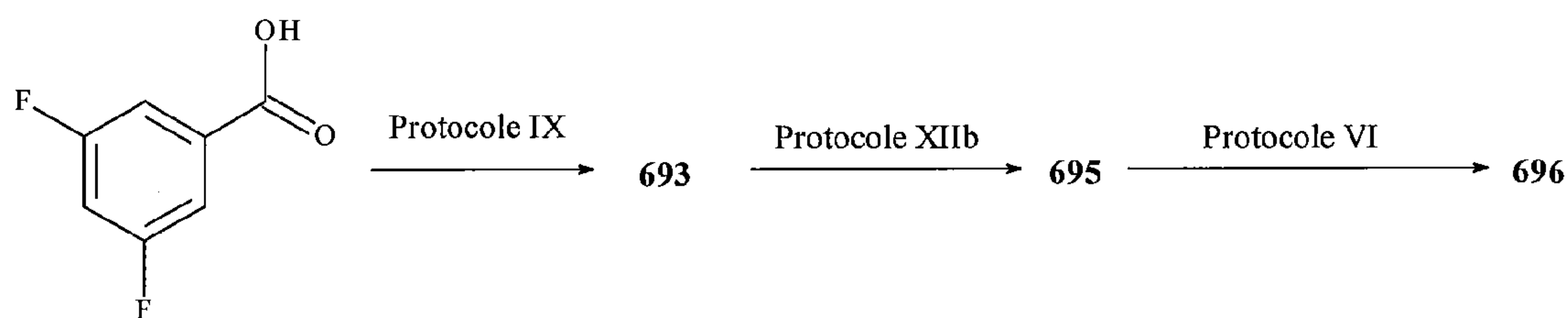
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 7,49 (m, 3H), 7,42 (t, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,04 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,19 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3329, 1699

-127-



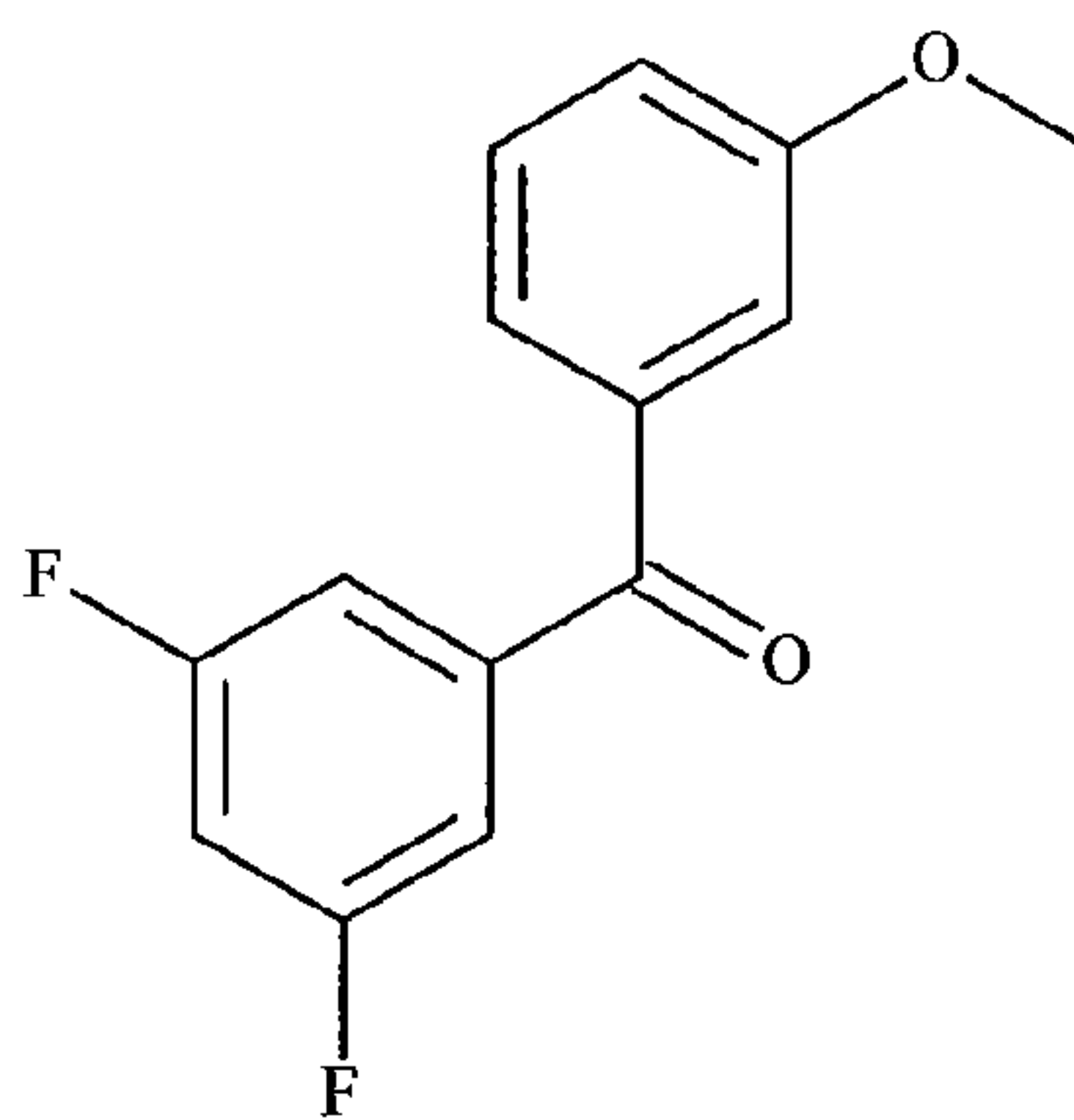
550

Intermédiaire 696 :**5 Intermédiaire 693 :**

Obtenu à partir de l'acide 3,5-difluorobenzoïque commercial et du bromure de 3-méthoxyphénylmagnésium selon le **protocole 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)

10 **IR (cm $^{-1}$)** : 1665



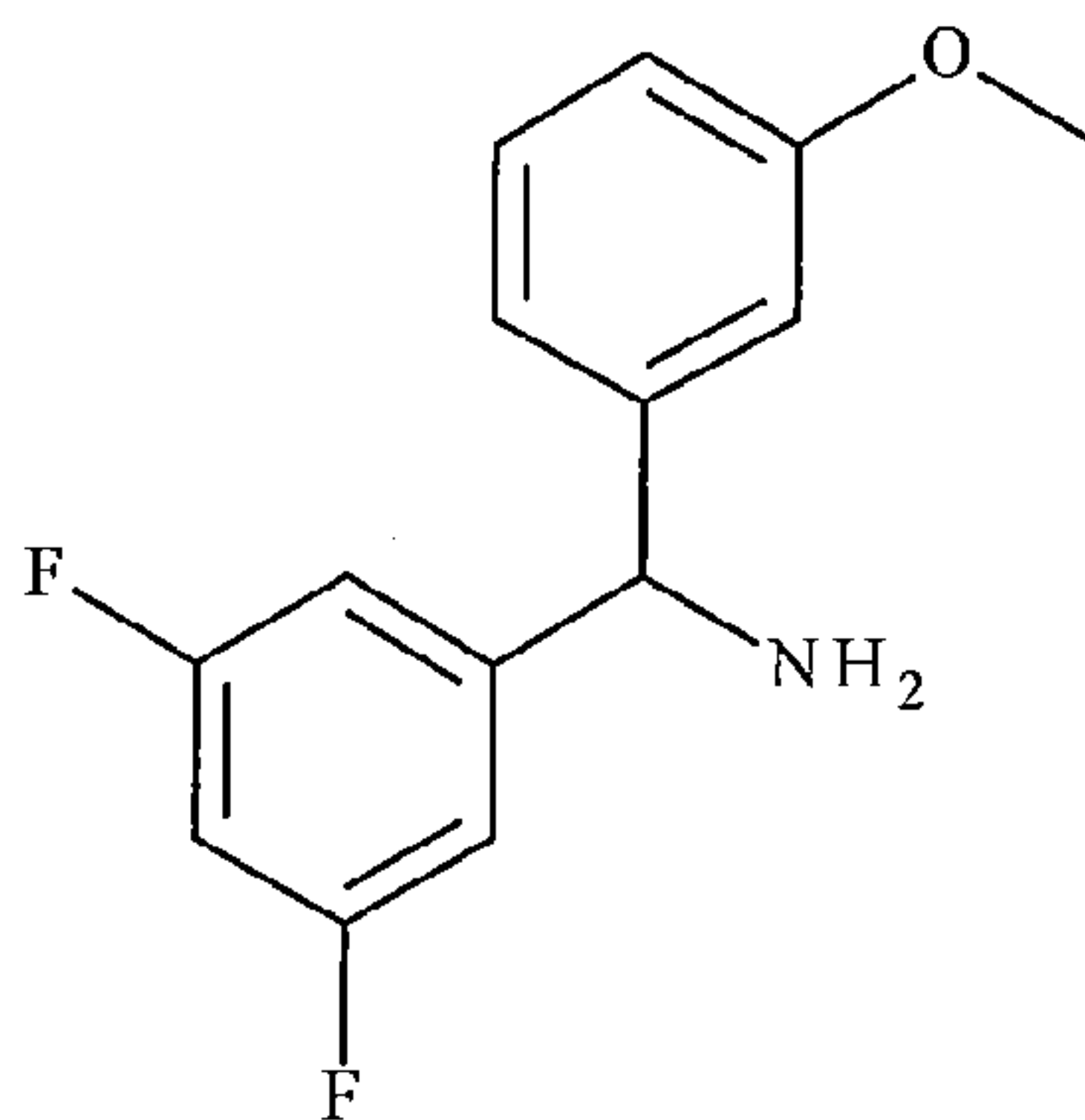
693

-128-

Intermédiaire 695 :Obtenu à partir de l'intermédiaire **693** selon le **protocole XIIb**

RMN ^1H (300MHz; DMSO- d_6): 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 large, 2H)

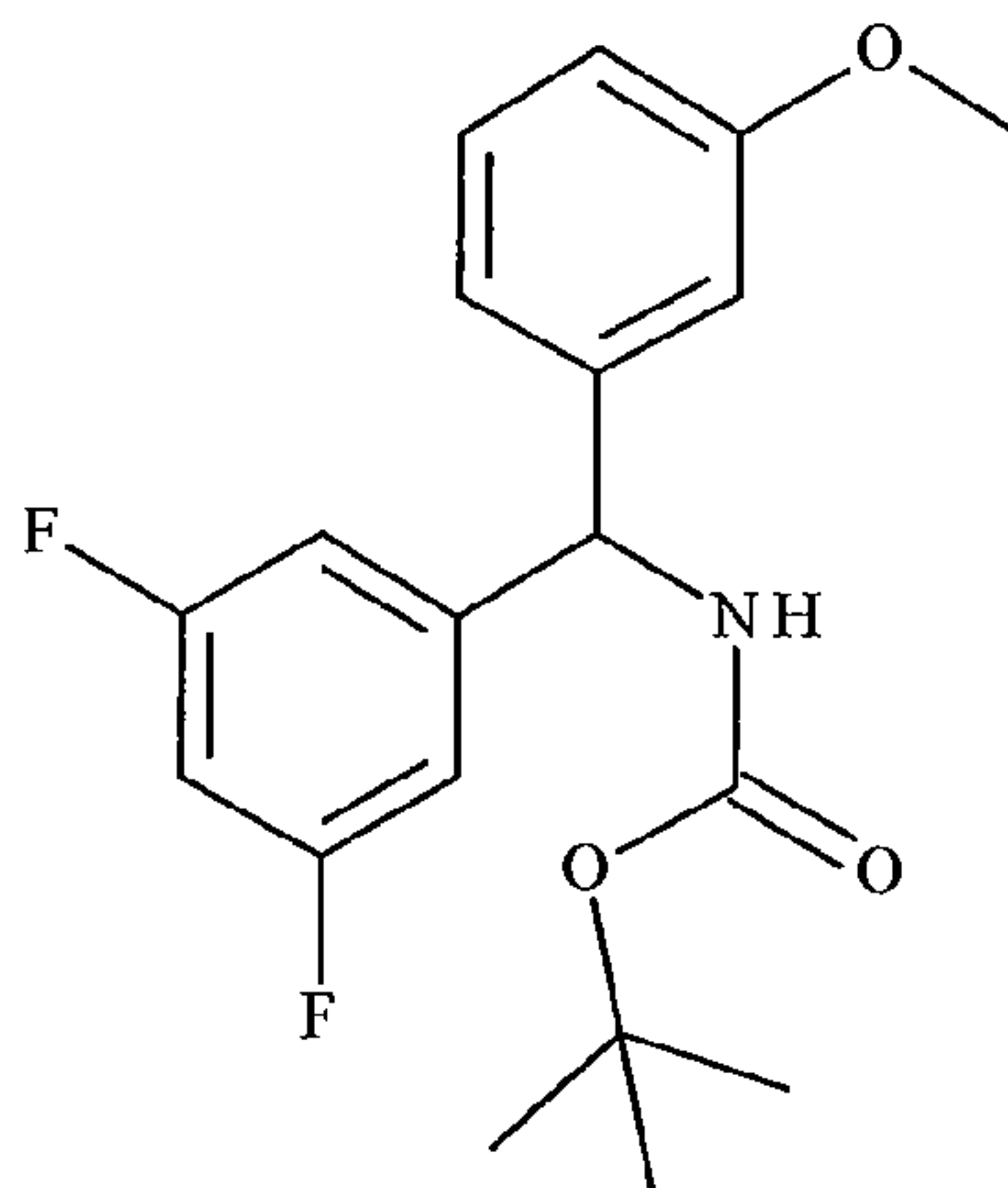
5 **IR (cm^{-1})**: 3385-3309, 1594, 1254

**695****Intermédiaire 696 :**

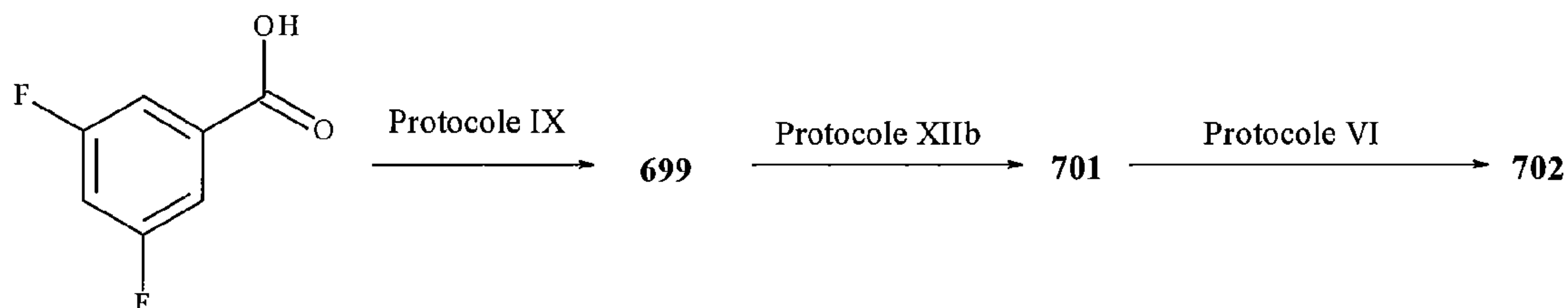
Obtenu par protection de l'intermédiaire **695** selon le protocole décrit pour l'intermédiaire
10 **158 (protocole VI)**

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6): δ 8,00 (d large, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,10 (m, 3H), 6,95 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H), 5,70 (d large, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,40 (s large, 9H)

IR (cm^{-1}): 3357, 1684, 1162

**696**

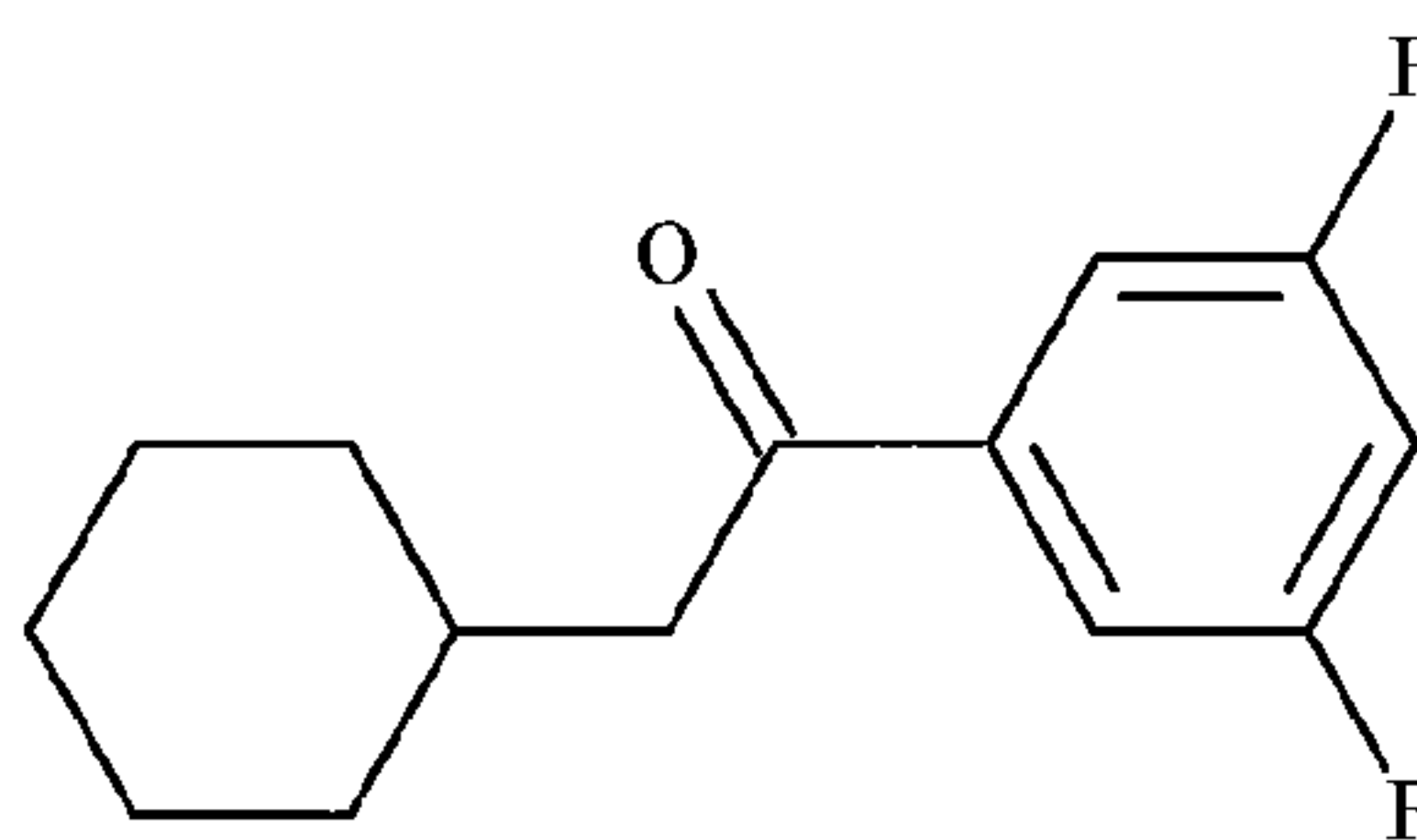
-129-

Intermédiaire 702 :**Intermédiaire 699 :**

Obtenu à partir de l'acide 3,5-difluorobenzoïque commercial et du bromure de méthylcyclohexylmagnésium selon le **protocole IX**

RMN ^1H (400 MHz ; DMSO- d_6): 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)

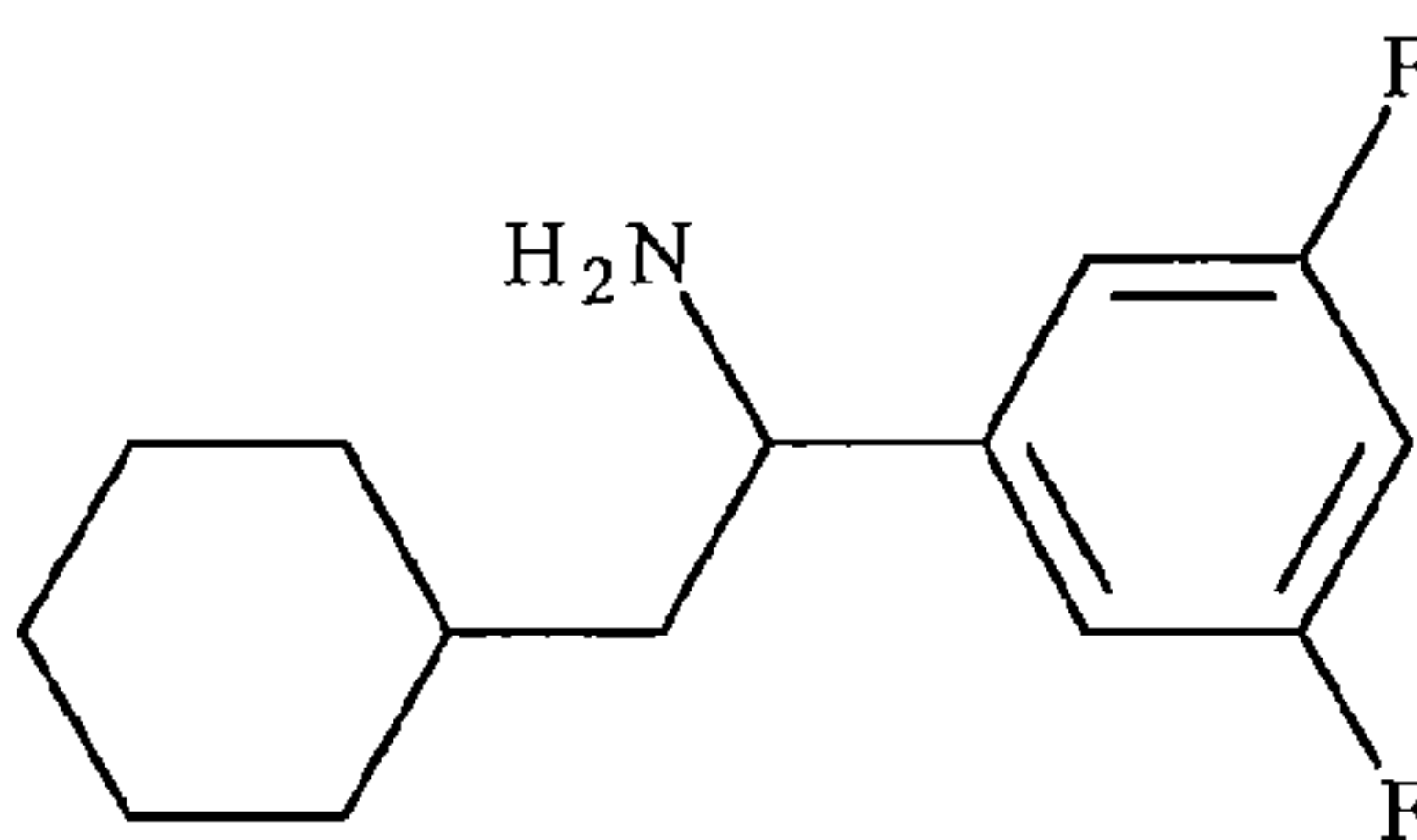
IR (cm $^{-1}$): 1688

**699****Intermédiaire 701 :**

Obtenu à partir de l'intermédiaire **699** selon le **protocole XIIb**

RMN ^1H (400MHz ; DMSO- d_6): 8,57 (s large, 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**

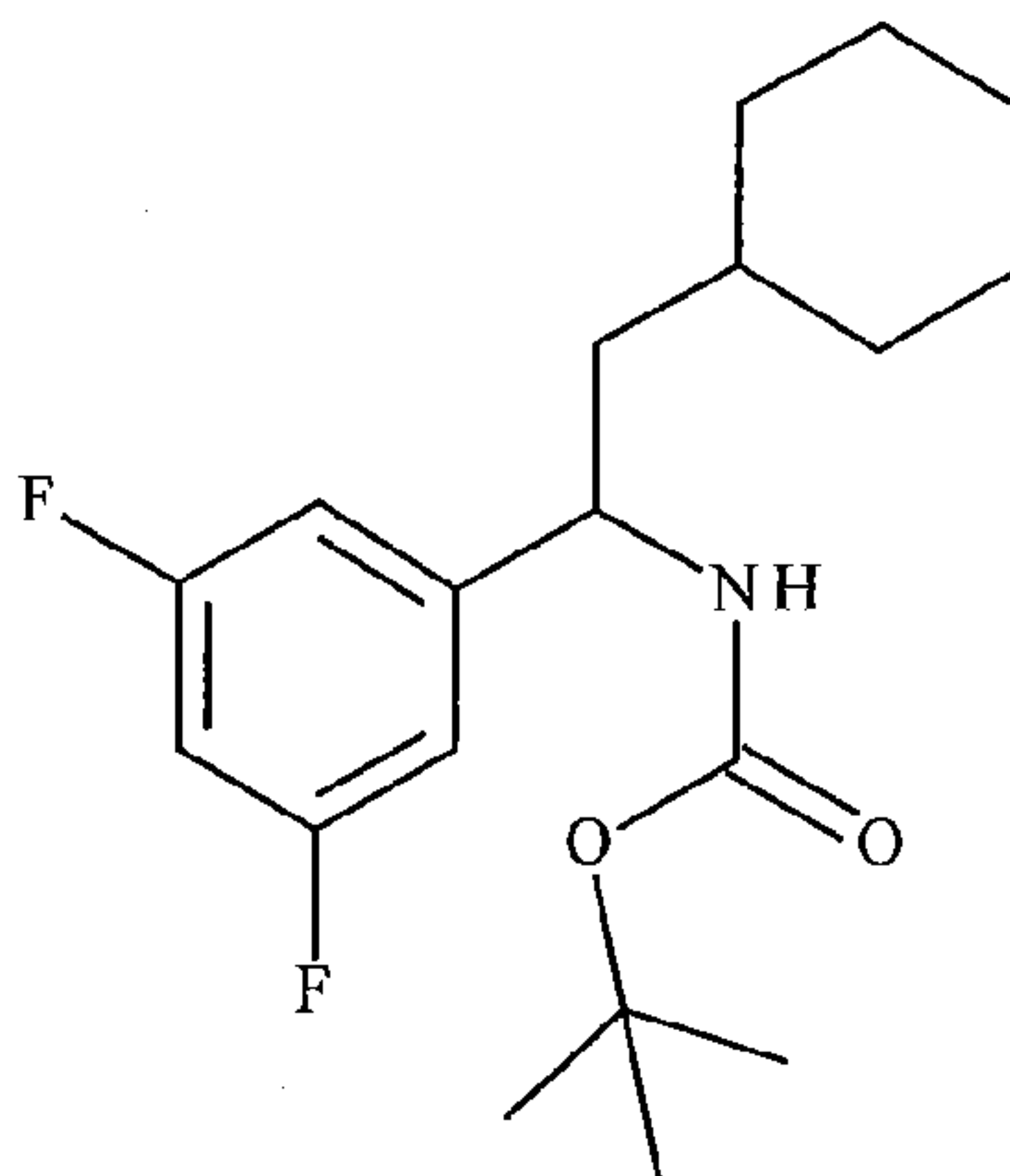
-130-

Intermédiaire 702 :

Obtenu par protection de l'intermédiaire **701** selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **158 (protocole VI)**

5 **RMN ^1H** (400MHz, DMSO- d_6): 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

**702****Intermédiaire 706 :**10 **Intermédiaire 705 :**

Une solution de 1-(3,5-difluorophényl)éthanone commerciale (5 g, 32 mmoles) et de cyclohexaneméthylamine (3,6 g, 32 mmoles) dans du toluène (50 mL) est chauffé 40 heures au reflux dans un montage azéotropique. Le toluène est évaporé et le résidu est mis en solution dans de l'éthanol (40 mL). La solution est refroidie à 10°C, puis du NaBH_4 (1,2 g, 32 mmoles) est ajouté par portions; le mélange réactionnel est agité 2 heures, du NaBH_4 (0,12 g) est ajouté de nouveau. Après 30 minutes d'agitation, une solution aqueuse d' HCl 3N est ajoutée avec précaution et l'éthanol est évaporé sous vide. Le résidu repris par du toluène (200 mL) est lavé par une solution aqueuse de NaOH 40%. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , l'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention de l'intermédiaire **705** (4,4 g) utilisé sans traitement supplémentaire dans l'étape suivante.

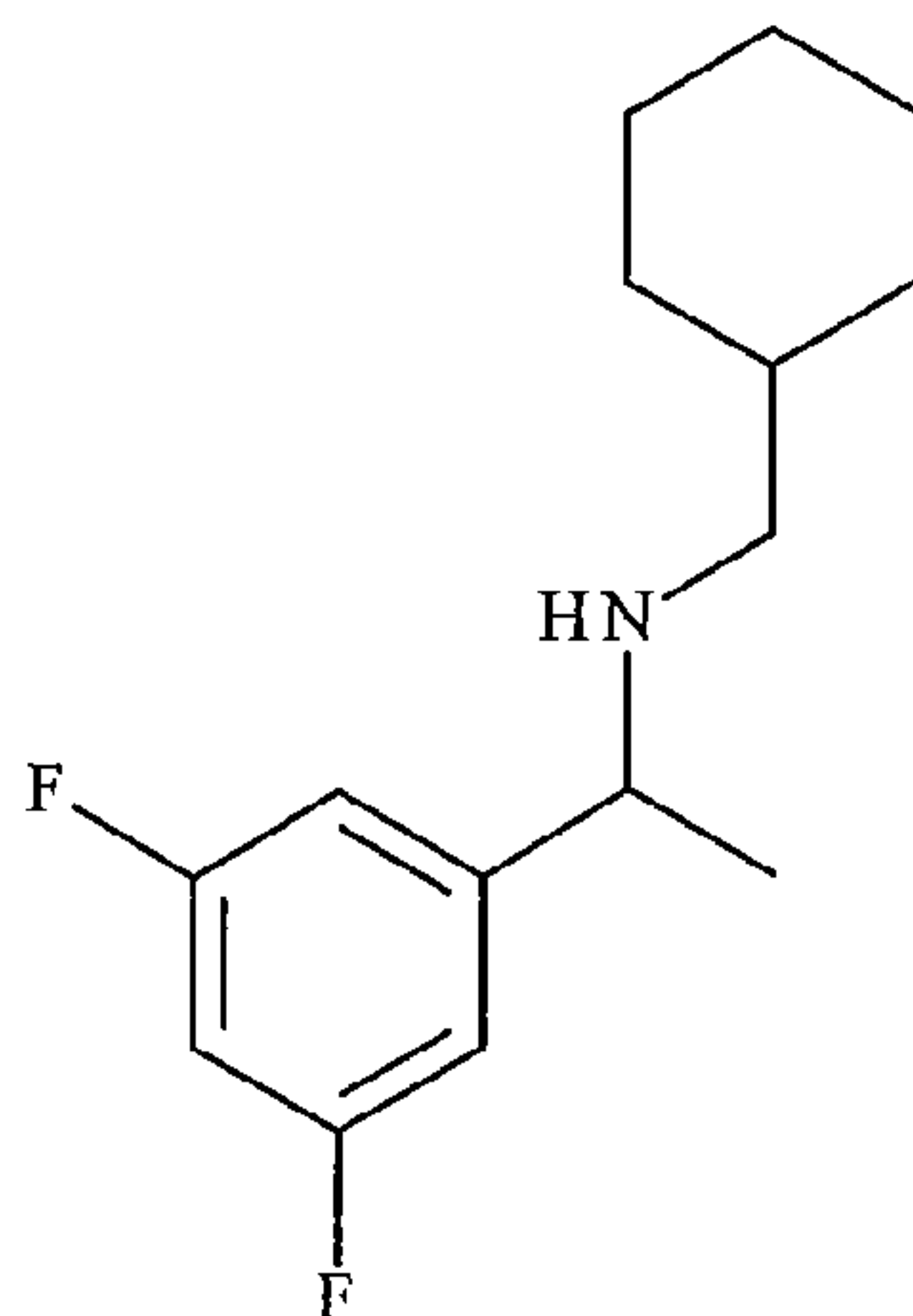
15

20

-131-

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6): 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

**705**

5

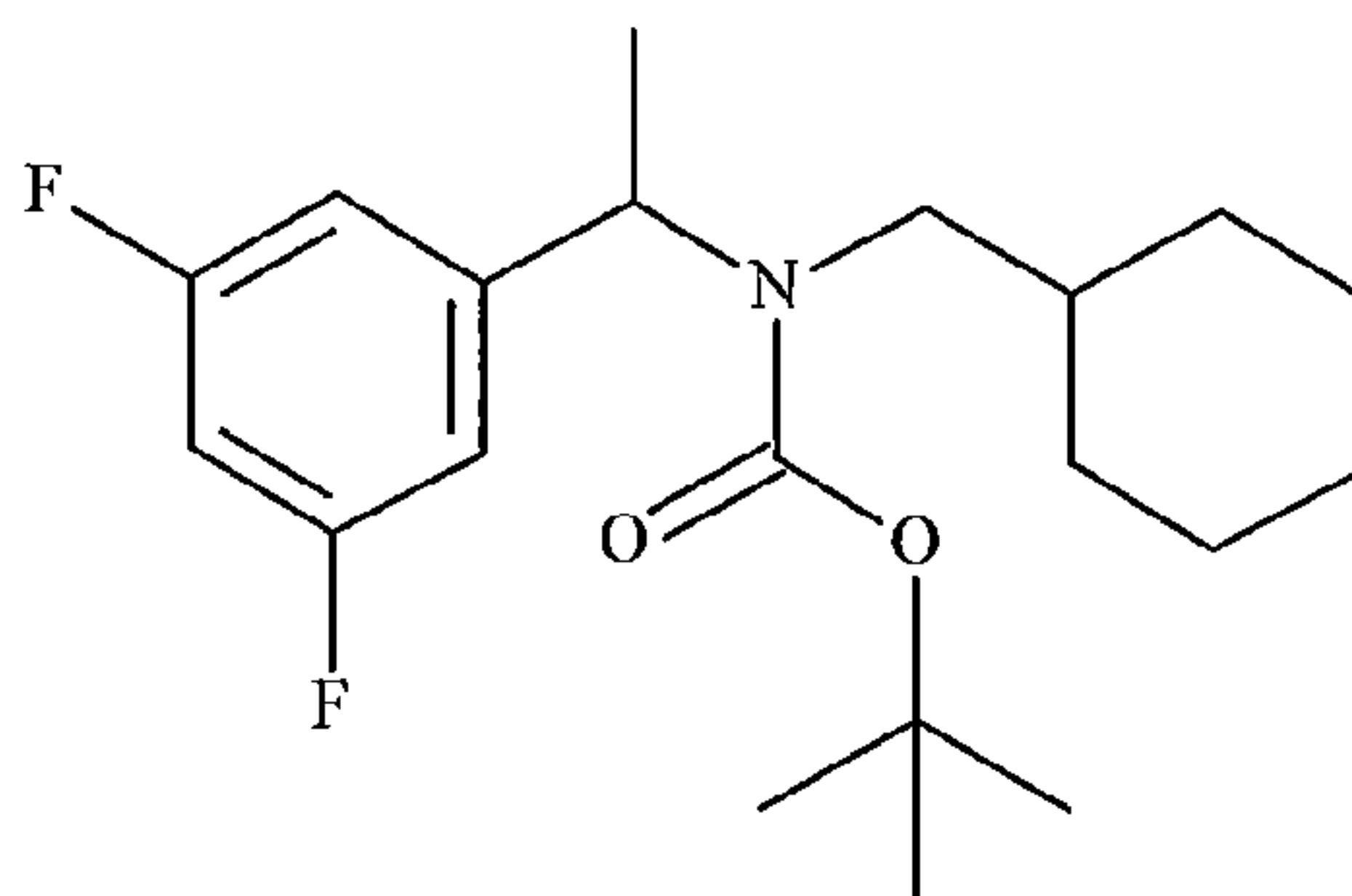
Intermédiaire 706 :

Obtenu par protection de l'intermédiaire **705** selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **158 (protocole VI)**

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6): δ 7,10 (tt, 1H), 6,95 (d, 2H), 4,90 (s large, 1H), 3,00 (s large, 2H), 1,50 (d, 3H), 1,30 (s large, 9H), 1,70-0,75 (2m, 11H). **RMN ^{19}F** : -110,7

10

IR (cm^{-1}): 1686, 1147

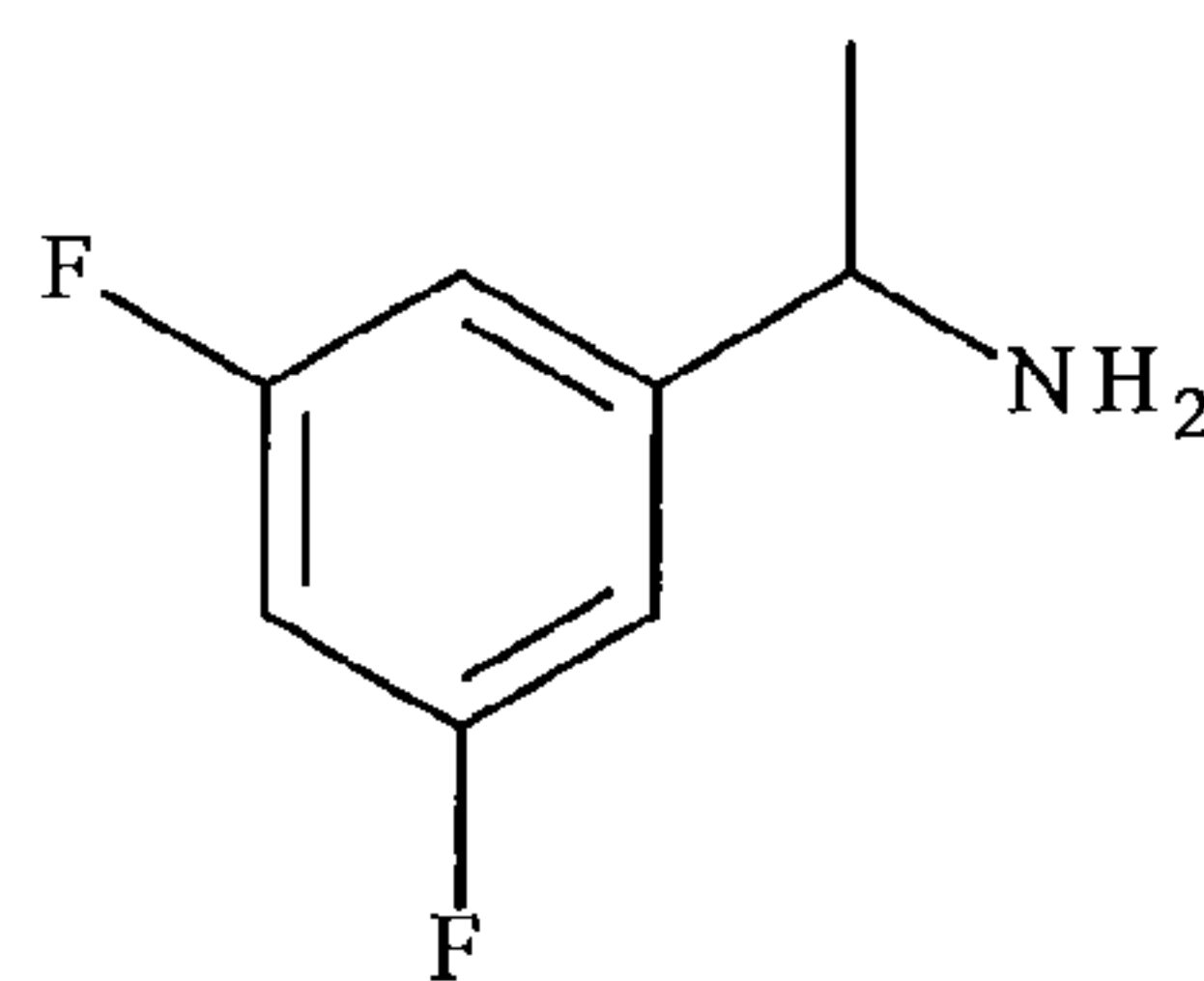
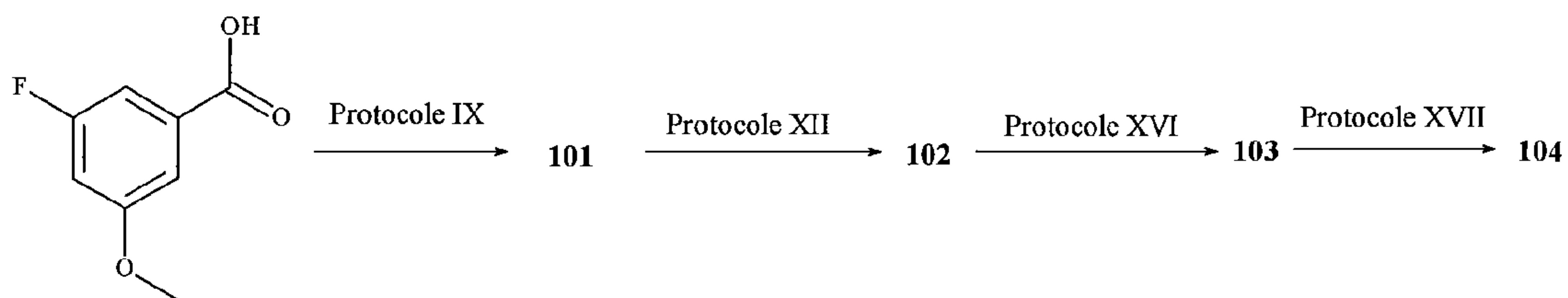
**706**

-132-

Intermédiaire 278 :Obtenu à partir de l'intermédiaire **489** selon le **protocole XII**

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

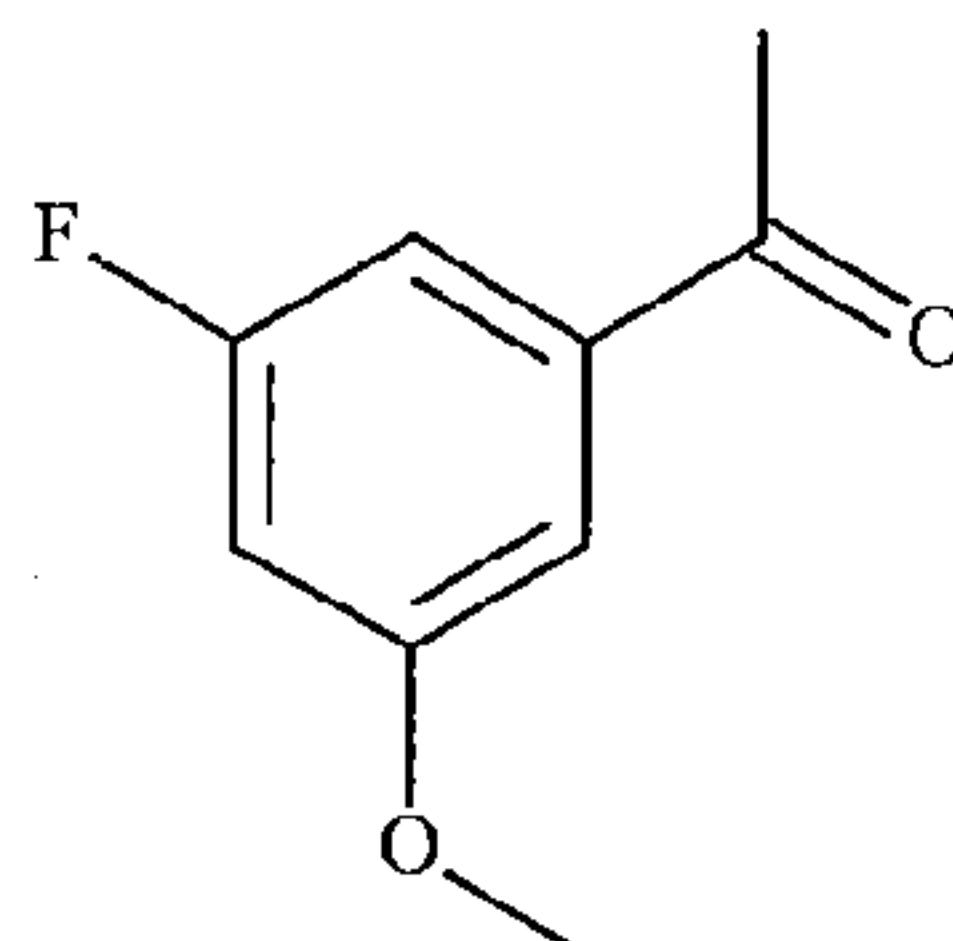
5 **IR (cm⁻¹):** 3371, 3298

**278****Intermédiaire 104 :**

10 **Intermédiaire 101:**

Obtenu à partir de l'acide 3-fluoro-5-méthoxybenzoïque commercial et du bromure de méthylmagnésium selon le **protocole 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**

15

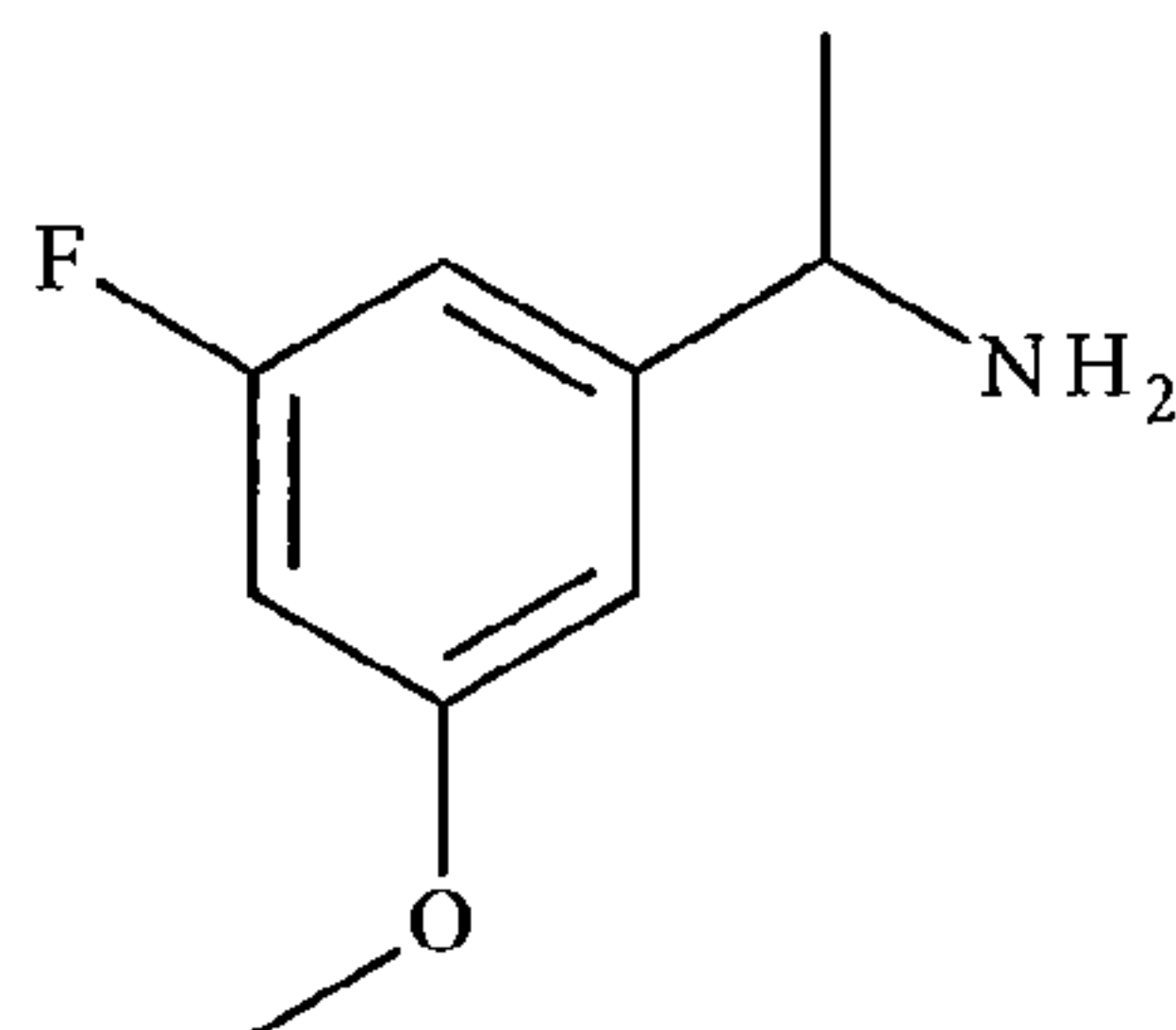
Intermédiaire 102 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **101** selon le **protocole XII**

-133-

RMN ^1H (300MHz ; DMSO- d_6): 6,75 (t et d, 2H), 6,60 (d et t, 1H), 3,90 (quad, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,20 (d, 6H)

IR (cm^{-1}): 3750-2750



5

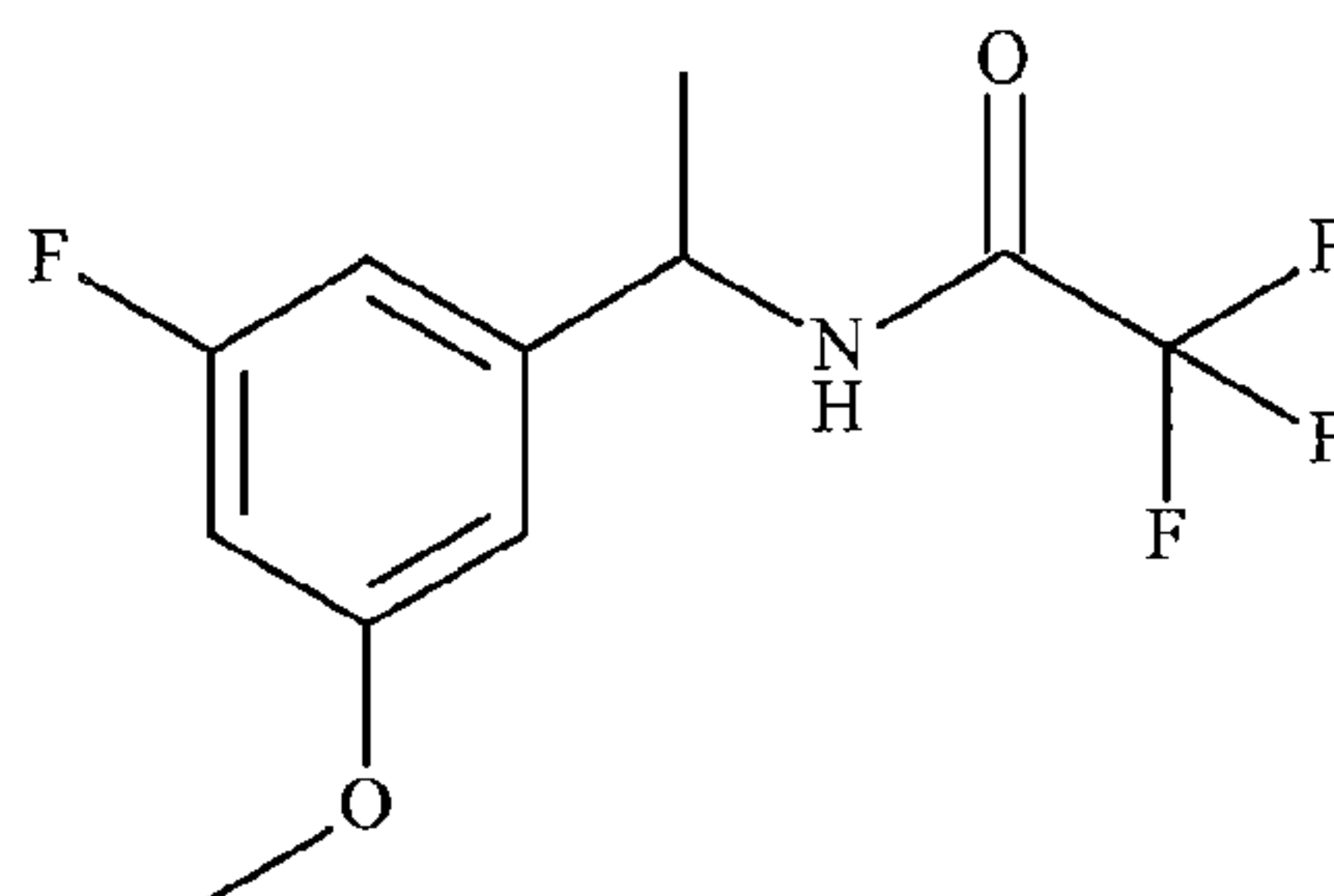
102

Intermédiaire 103 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **102** selon le **protocole XVI**

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 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)

10 **IR (cm^{-1}) :** 3240, 1694, 1627, 1595, 1558

**103**

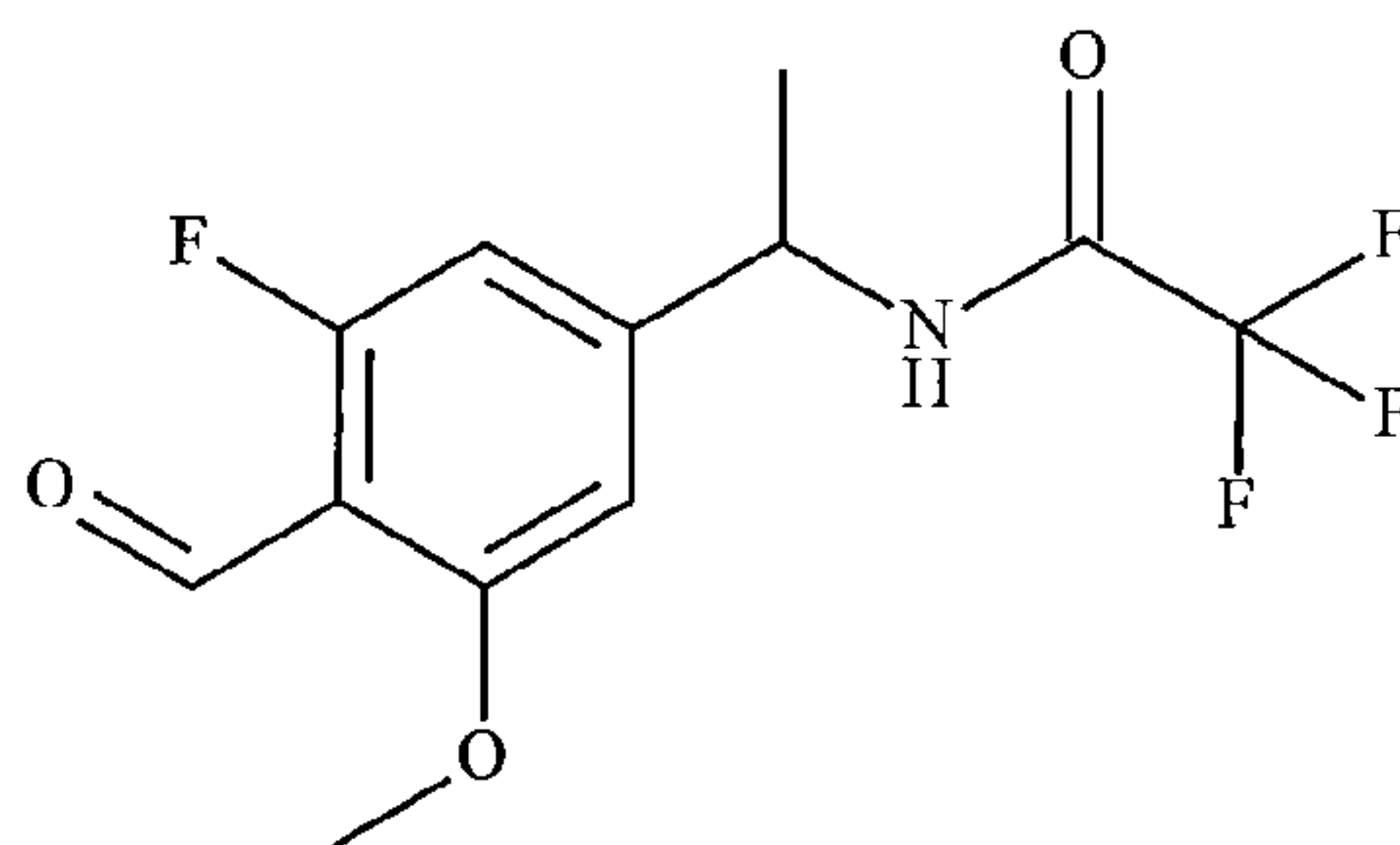
Intermédiaire 104 :

15 Obtenu à partir de l'intermédiaire **103** selon la procédure utilisée pour la transformation de l'intermédiaire **93a** en intermédiaire **94** (**Protocole XVII**)

RMN ^1H (500MHz, DMSO- d_6): 10,30 (s, 1H), 9,90 (1, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,48 (dd, 3H)

IR (cm^{-1}): 3294, 1688

-134-



104

Intermédiaire 18 :

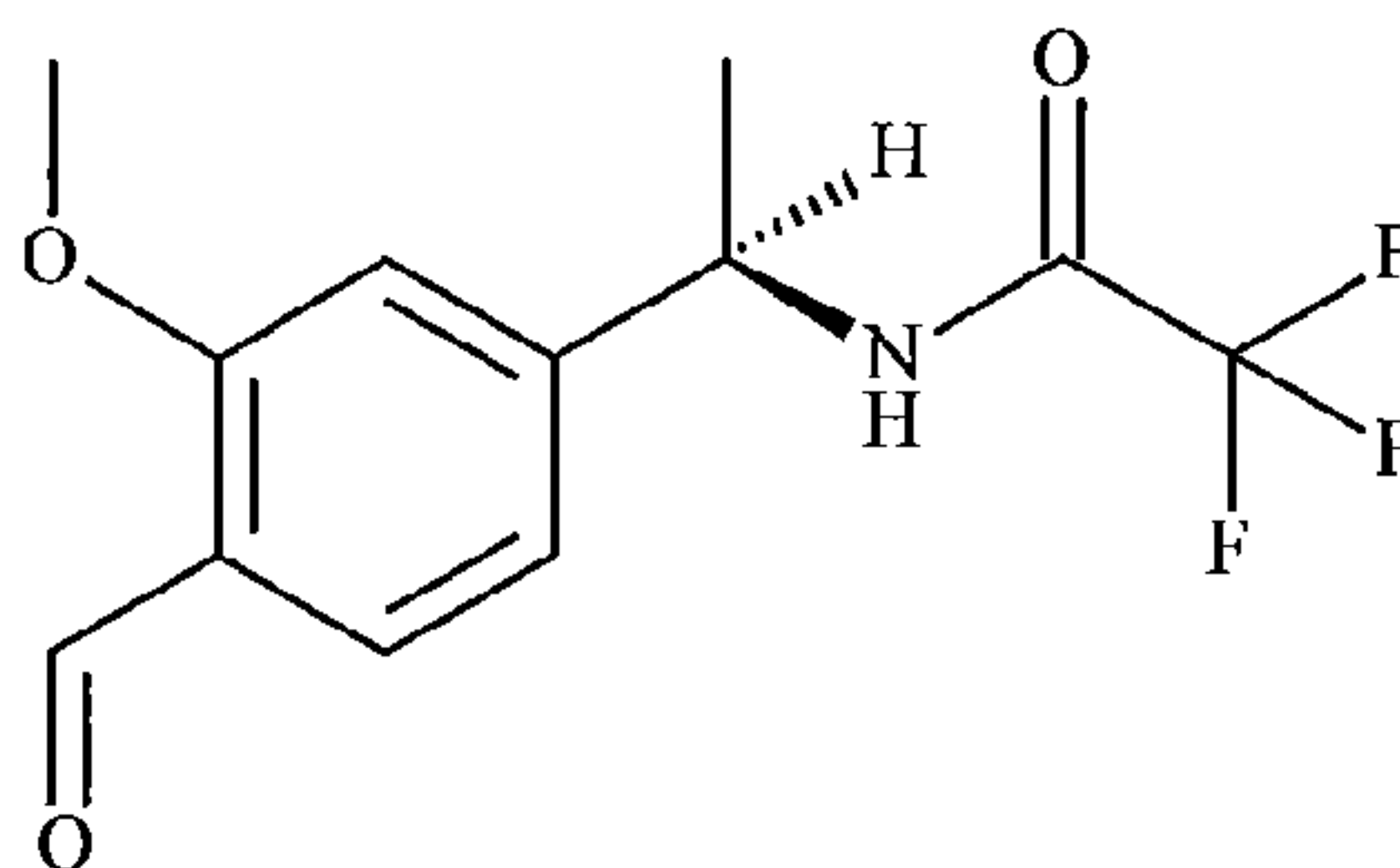
La préparation de l'intermédiaire **17** est décrite au **protocole XVI**.

5 **Intermédiaire 18 :**

Obtenu à partir de l'intermédiaire **17** selon la procédure utilisée pour la transformation de l'intermédiaire **93a** en intermédiaire **94** (**Protocole XVII**)

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

10 **IR (cm⁻¹):** 3299, 1703, 1672



18

Intermédiaire 357 :

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

15 Obtenu à partir de la (S)-(-)-1-(3-méthoxyphényl)éthylamine selon les **protocoles XVI et XVII**

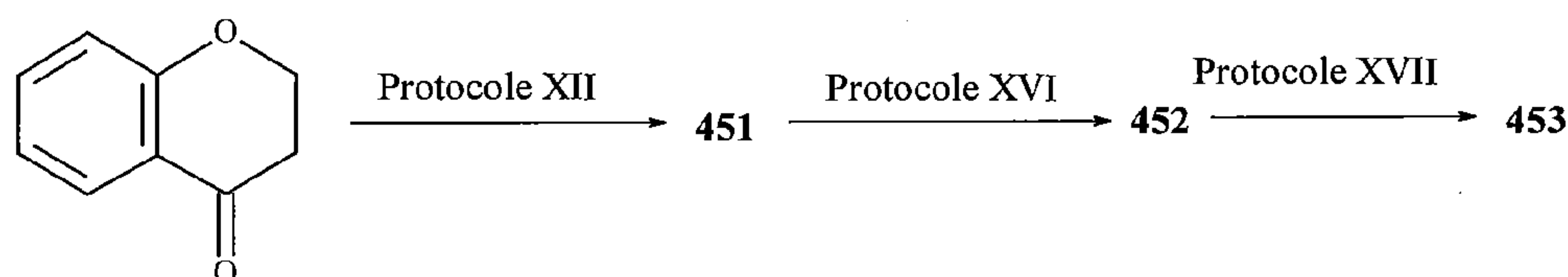
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 10,30 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,12 (quad, 1H), 4,25 (t, 2H) 2,9-2,78 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,40 (d, 3H)

RMN ¹⁹F: -72 (dd, 1F)

-135-

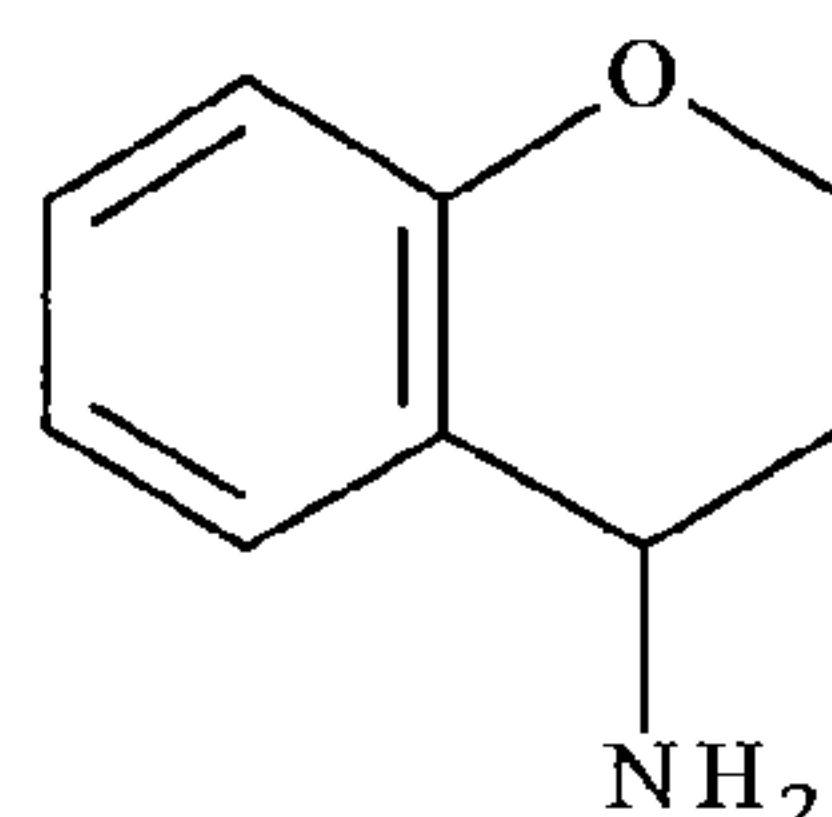
IR (cm⁻¹): 3298, 1701, 1673.

Intermédiaire 453:



Intermédiaire 451 :

- 5 Obtenu à partir de la 2,3-dihydro-4*H*-chromén-4-one commerciale selon le **protocole XII**
RMN ¹H (300MHz ; 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

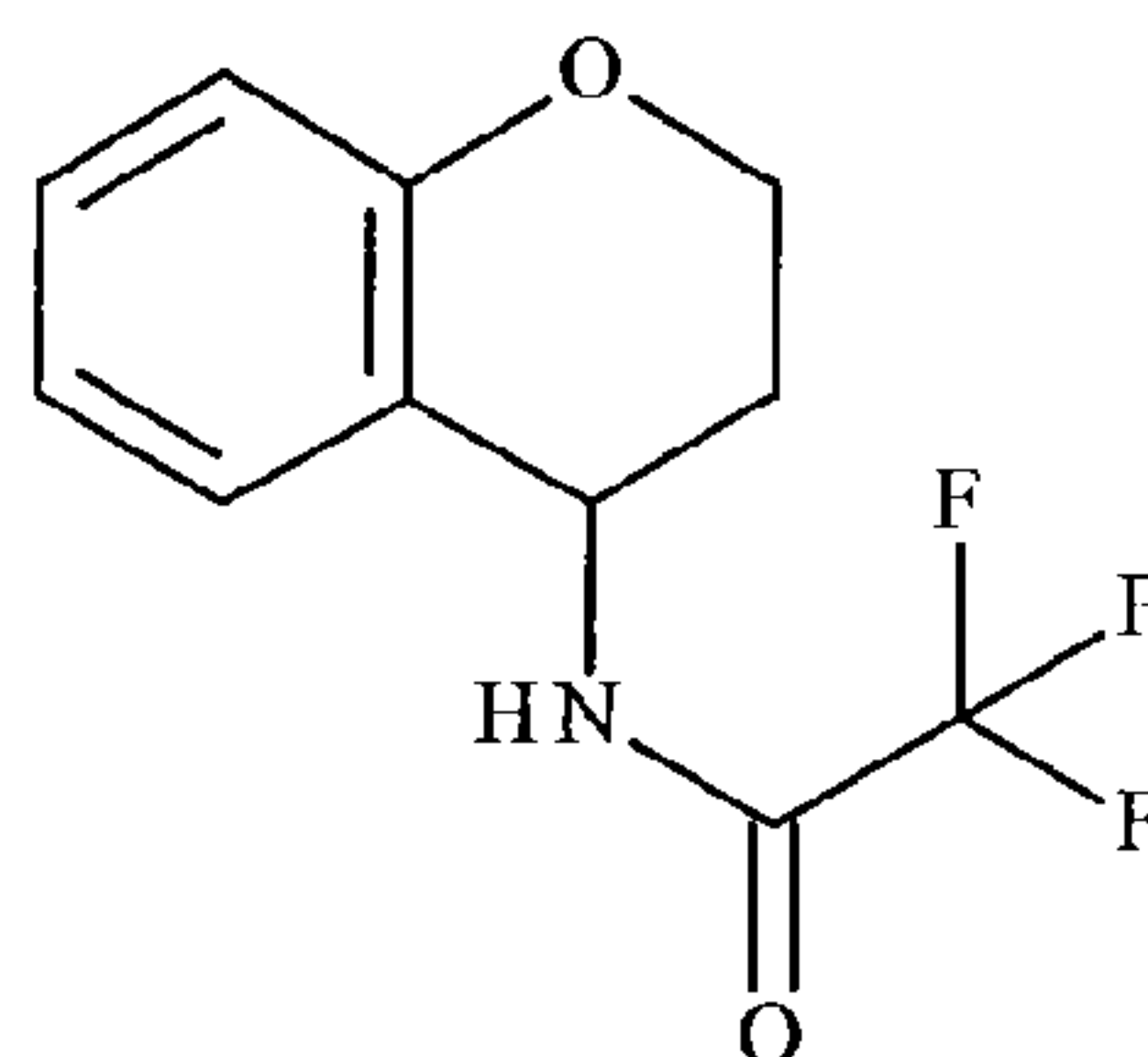


451

Intermédiaire 452 :

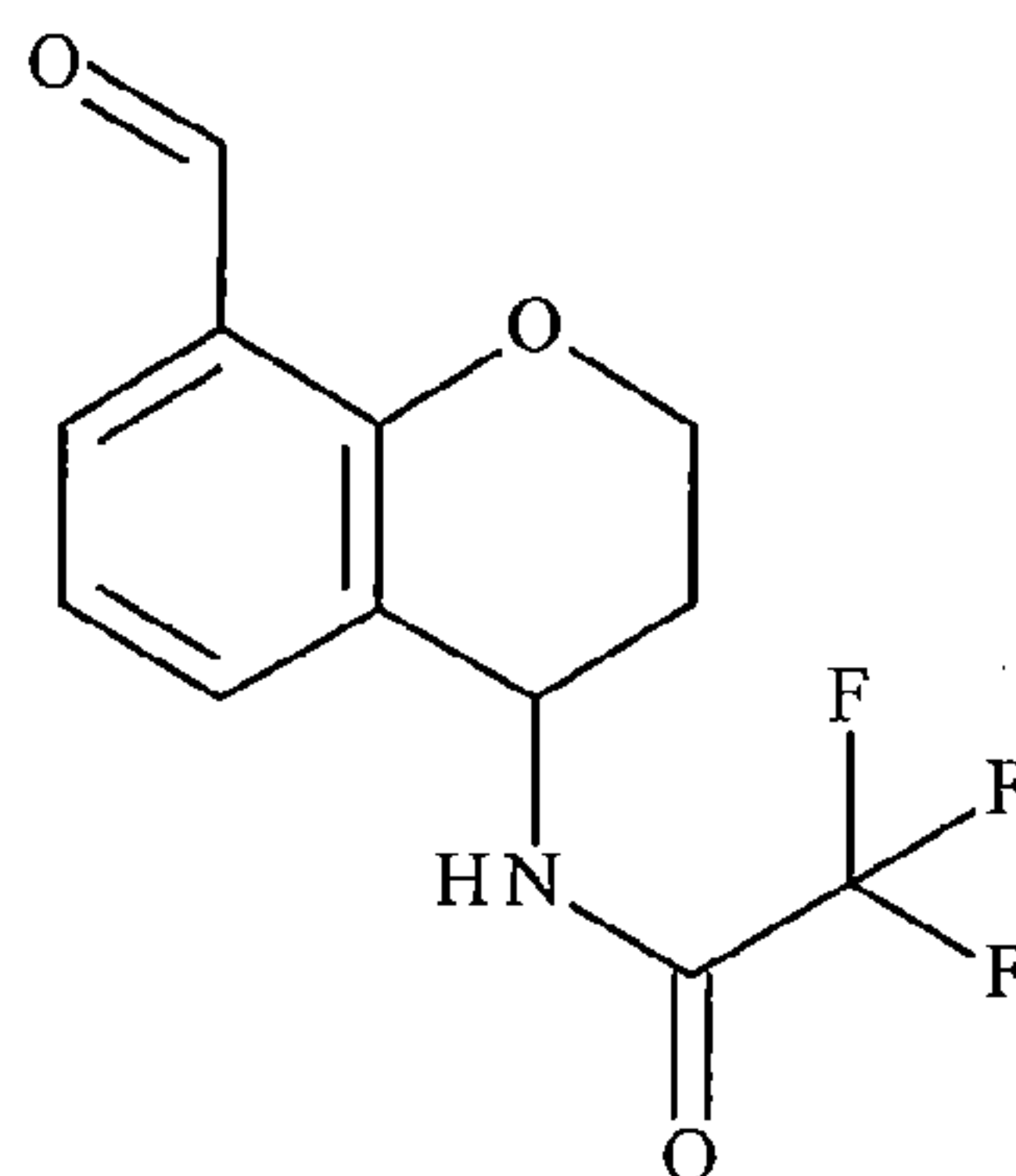
- Obtenu à partir de l'intermédiaire **451** selon le **protocole XVI**
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,90 (d, 1H), 7,20 (td, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,90 (td, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 2,10 (2m, 2H)
 15 **IR (cm⁻¹) :** 3266, 1699, 1546, 754, 711

-136-

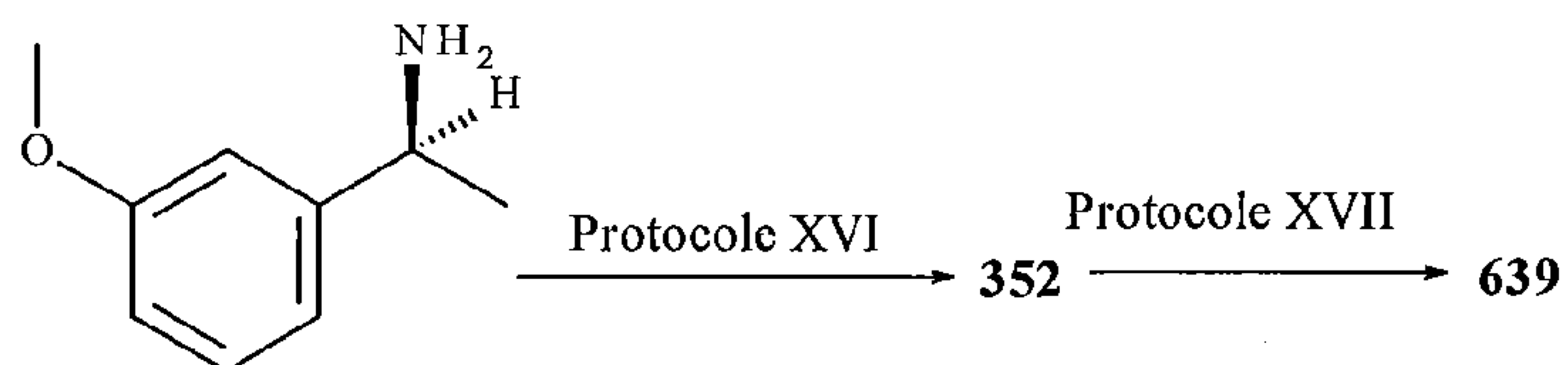
**452****Intermédiaire 453 :**

Obtenu à partir de l'intermédiaire **452** selon la procédure utilisée pour la transformation de
 5 l'intermédiaire **93a** en intermédiaire **94** (**Protocole XVII**)

RMN ¹H (500MHz, 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**

10 **Intermédiaire 639:**



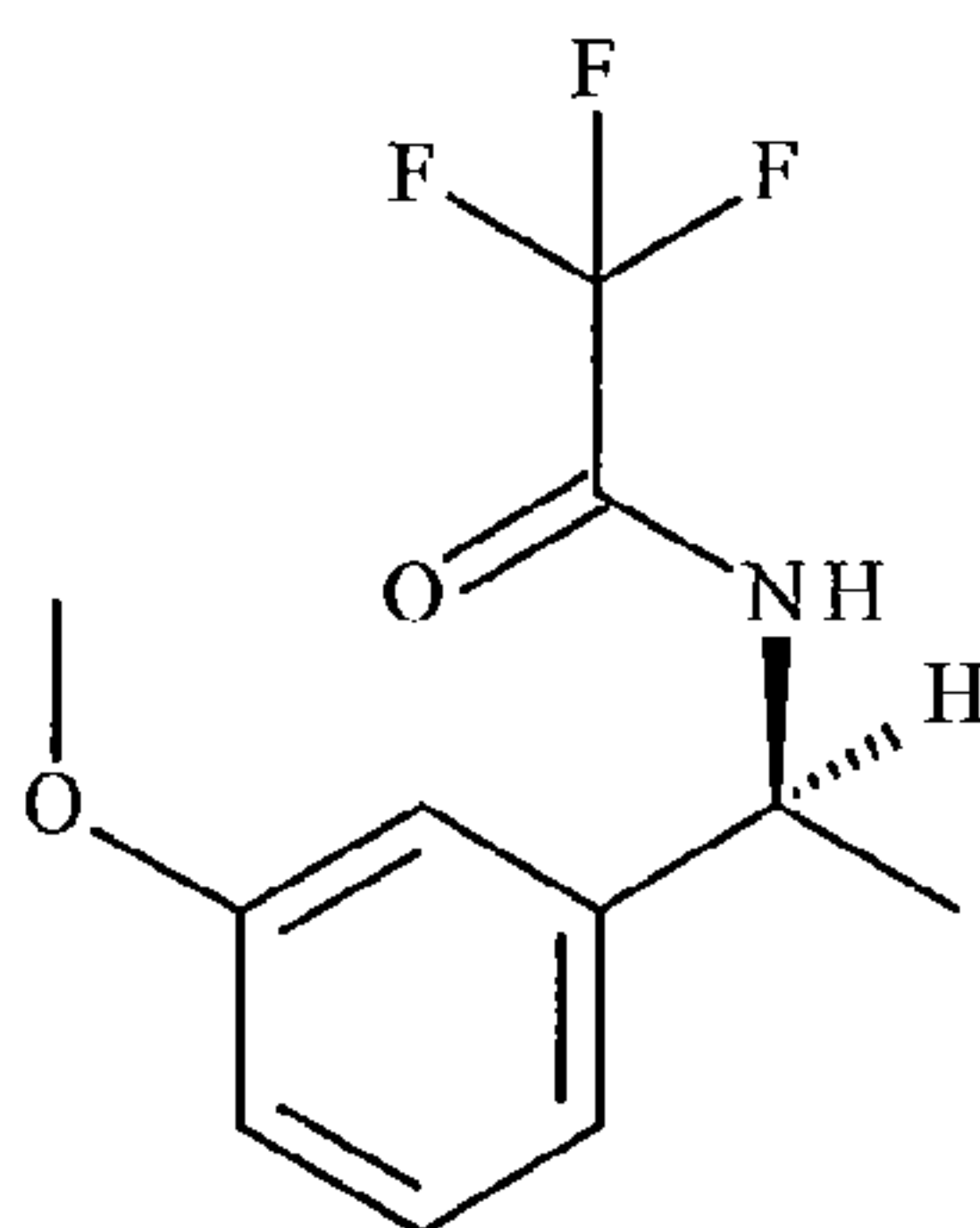
-137-

Intermédiaire 352 :

Obtenu par protection de la (1*S*)-1-(3-méthoxyphényl)éthanamine commerciale selon le protocole XVI

5 **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)

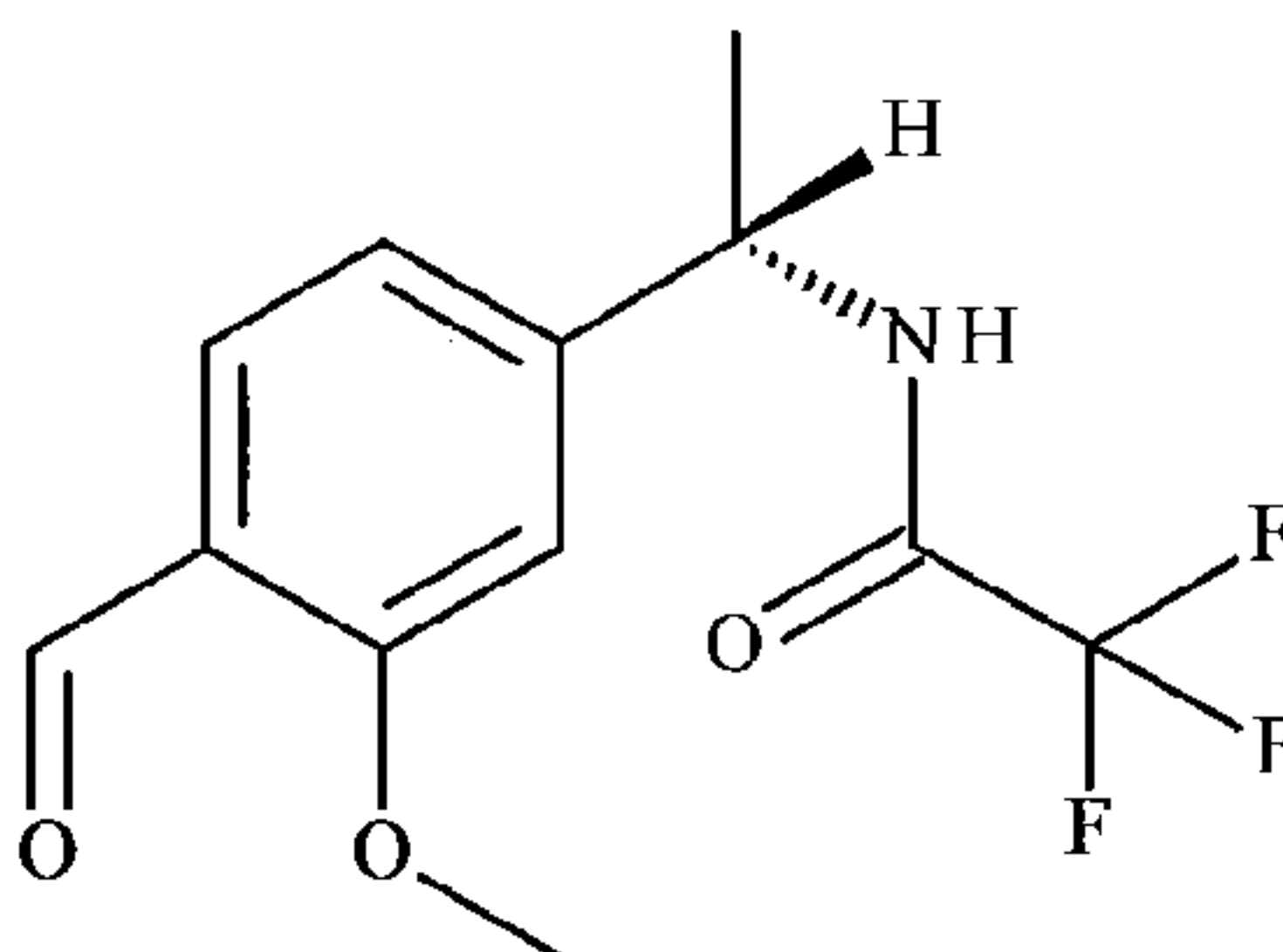
IR (cm⁻¹) : 3294, 1697, 1151

**352****Intermédiaire 639 :**

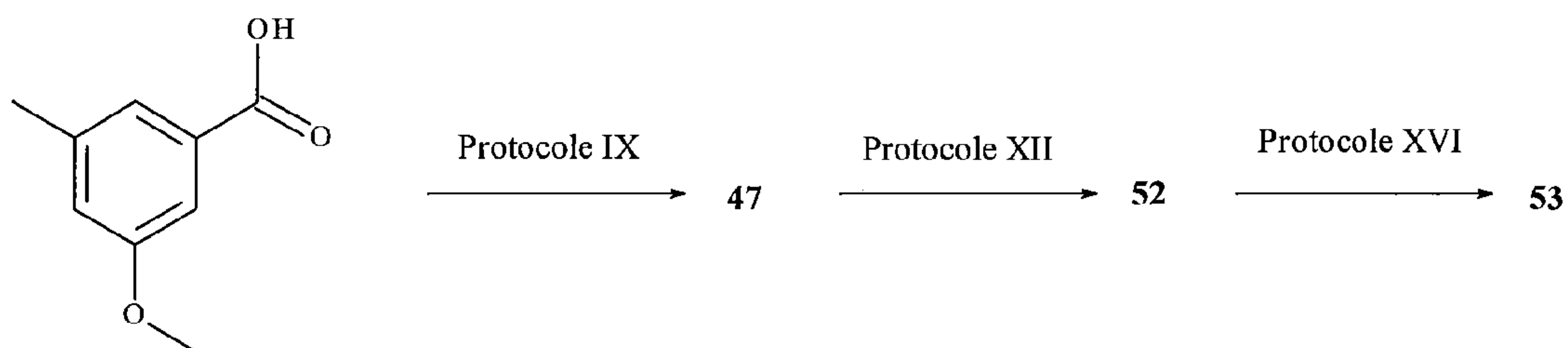
10 Obtenu à partir de l'intermédiaire **352** selon la procédure utilisée pour la transformation de l'intermédiaire **93a** en intermédiaire **94** (**Protocole XVII**)

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

IR (cm⁻¹): 3324, 1692-1660

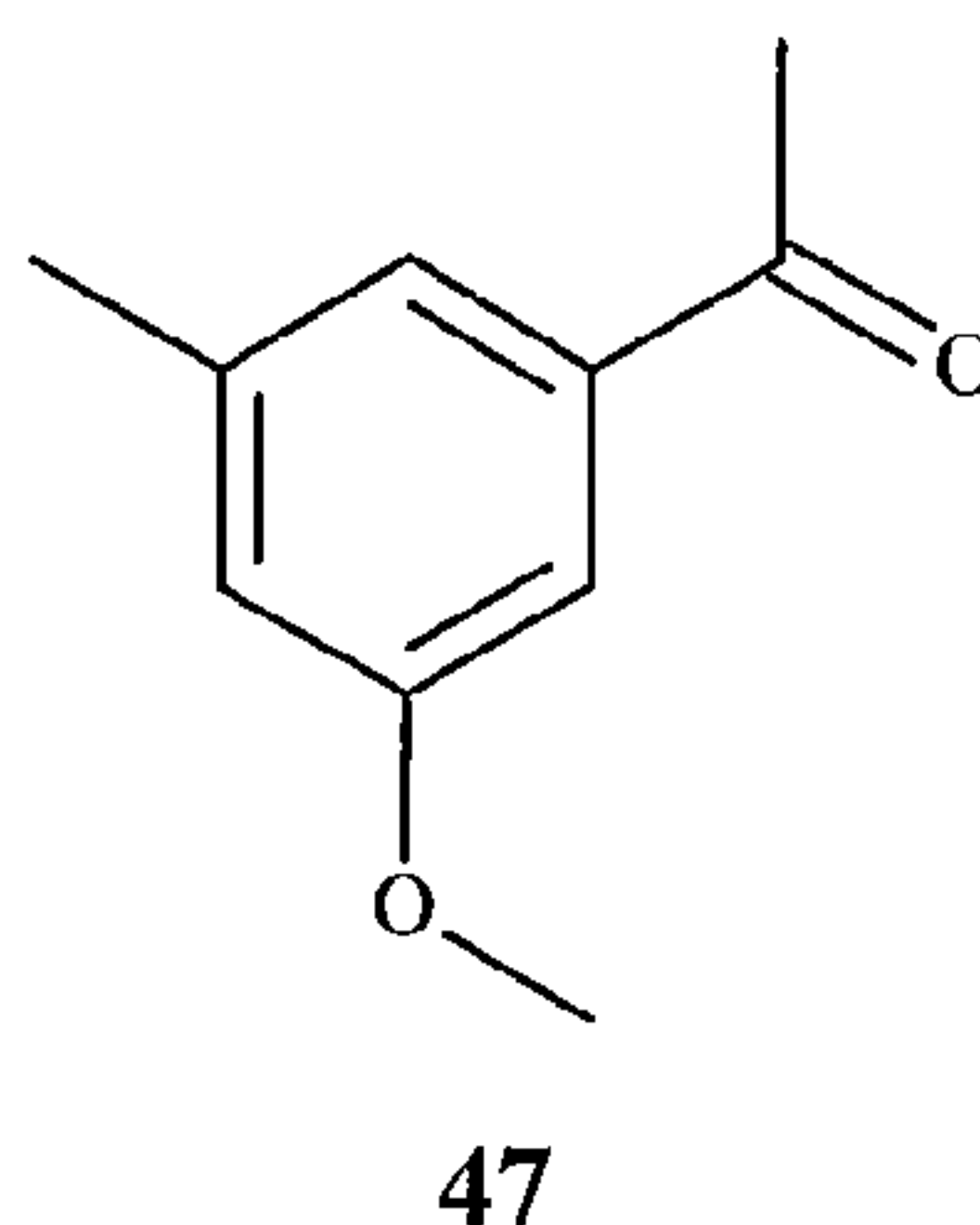
**639**

-138-

Intermédiaire 53:**Intermédiaire 47:**

Obtenu à partir de l'acide 3-méthoxy-5-méthylbenzoïque commercial et du bromure de méthylmagnésium selon le **protocole IX**

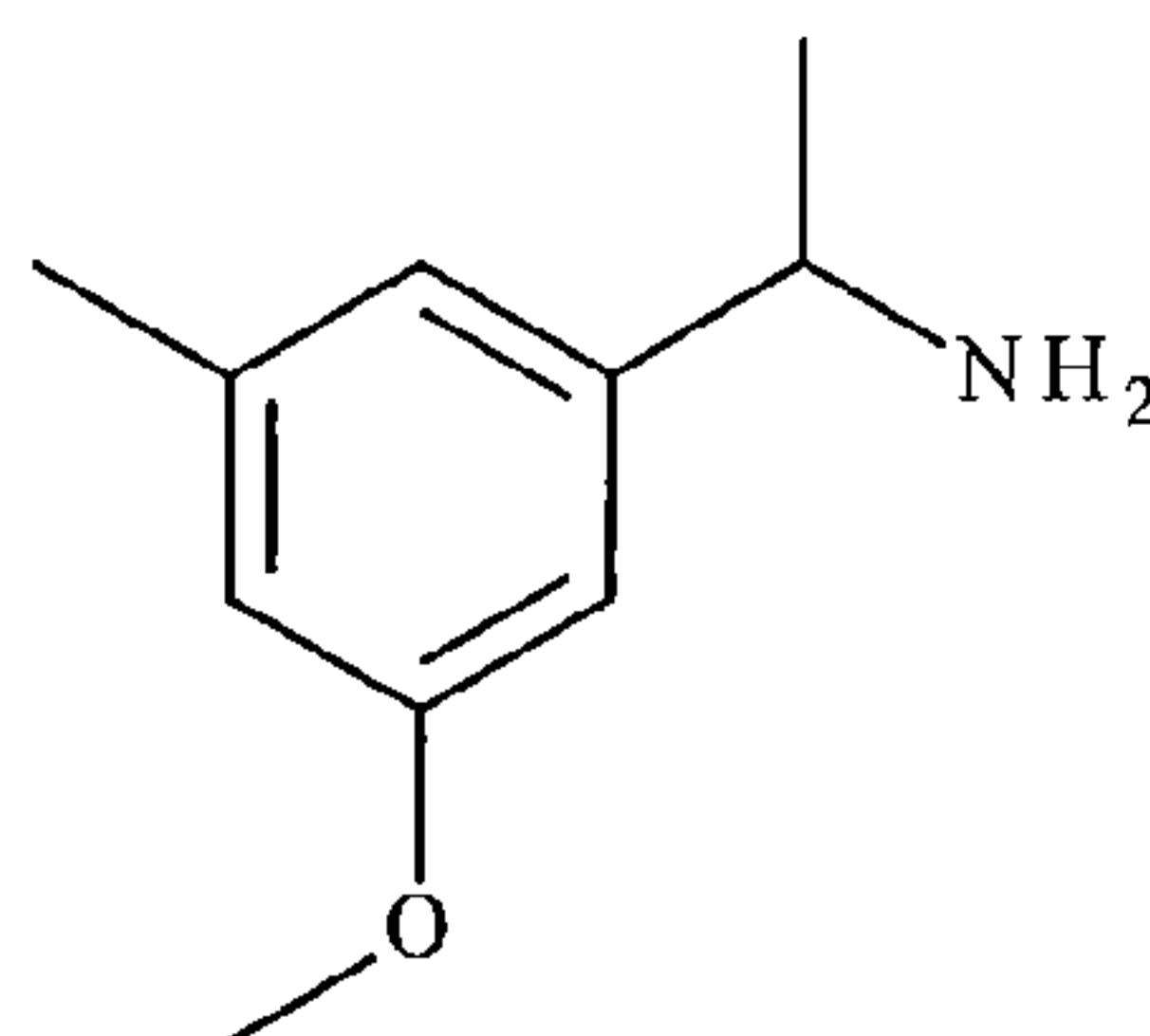
RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,26 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)

**Intermédiaire 52 :**

Obtenu à partir de l'intermédiaire **47** selon le **protocole XII**

RMN ^1H (400/500MHz ; 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

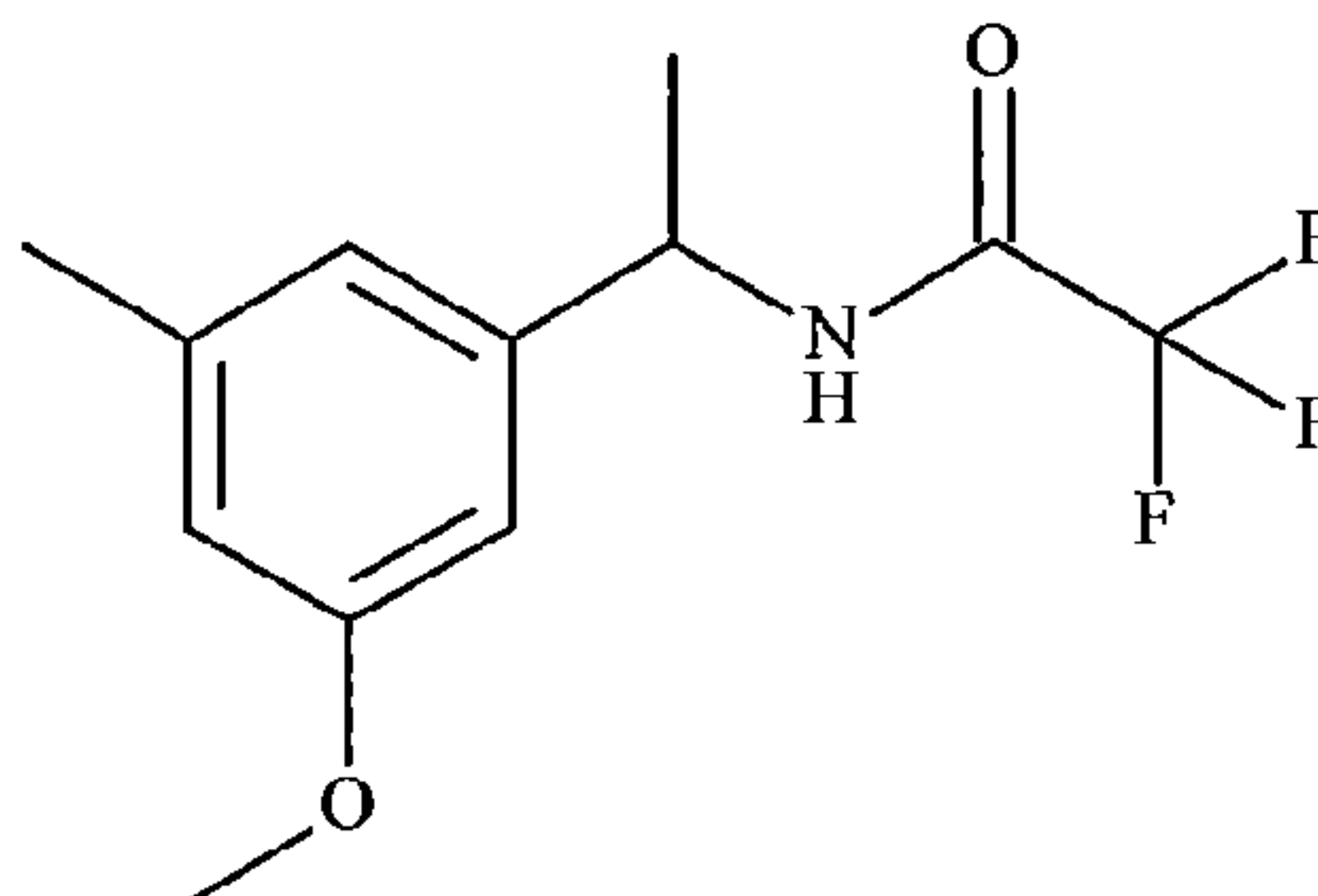
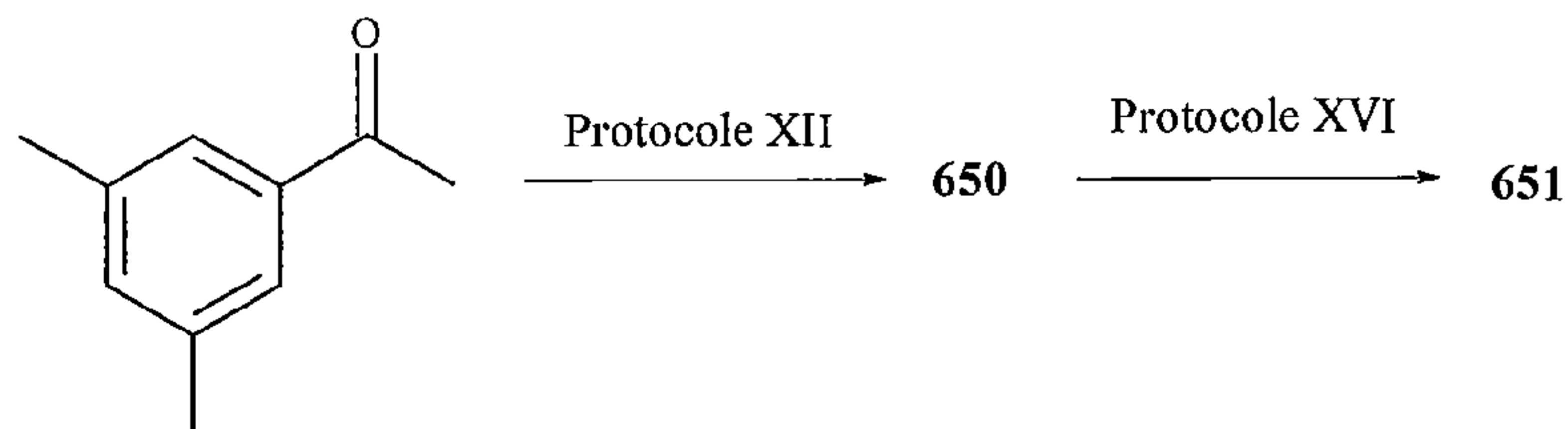


-139-

Intermédiaire 53 :Obtenu à partir de l'intermédiaire **52** selon le **protocole XVI**

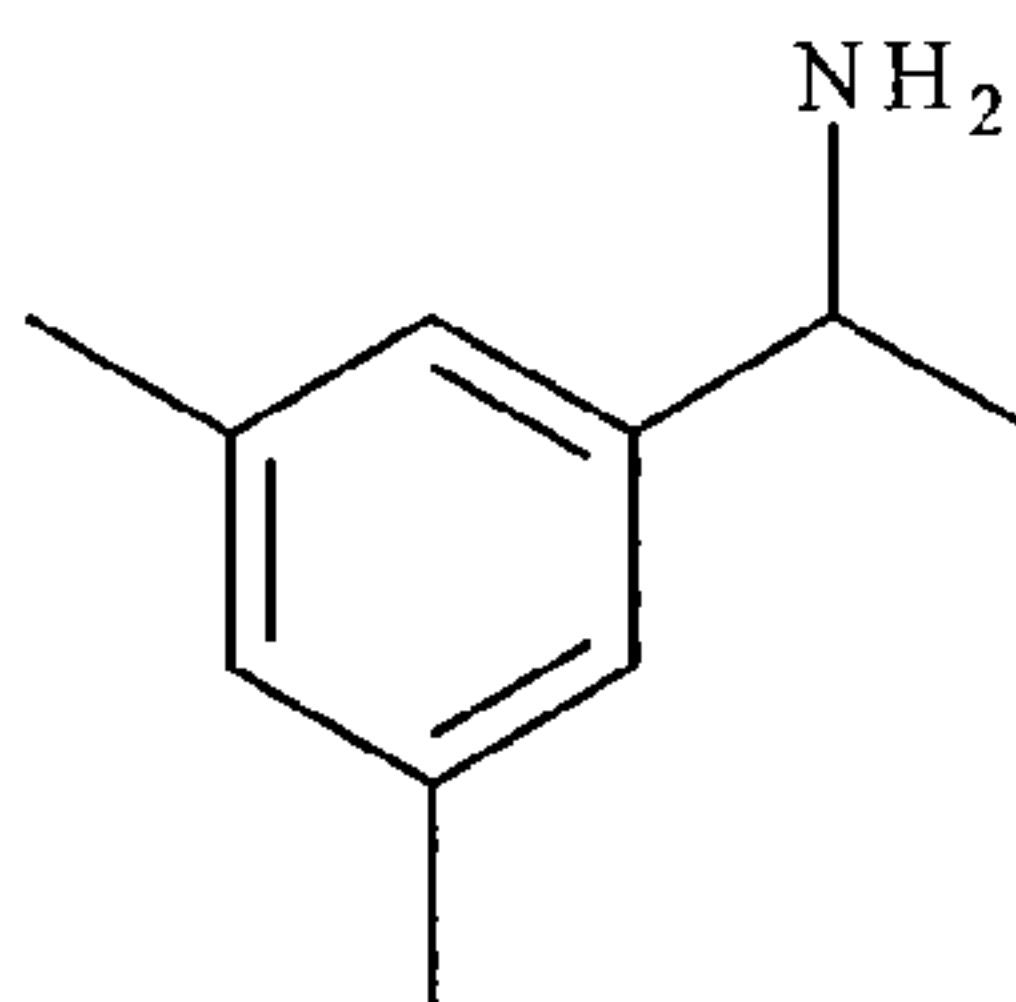
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9,80 (d, 1H), 6,70-6,65 (3s large, 3H), 4,95 (quint, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,40 (d, 3H)

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

**53****Intermédiaire 651 :**10 **Intermédiaire 650 :**Obtenu à partir de la 1-(3,5-diméthylphényl)éthanone commerciale selon le **protocole XII**

RMN ^1H (300MHz ; CDCl_3): 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

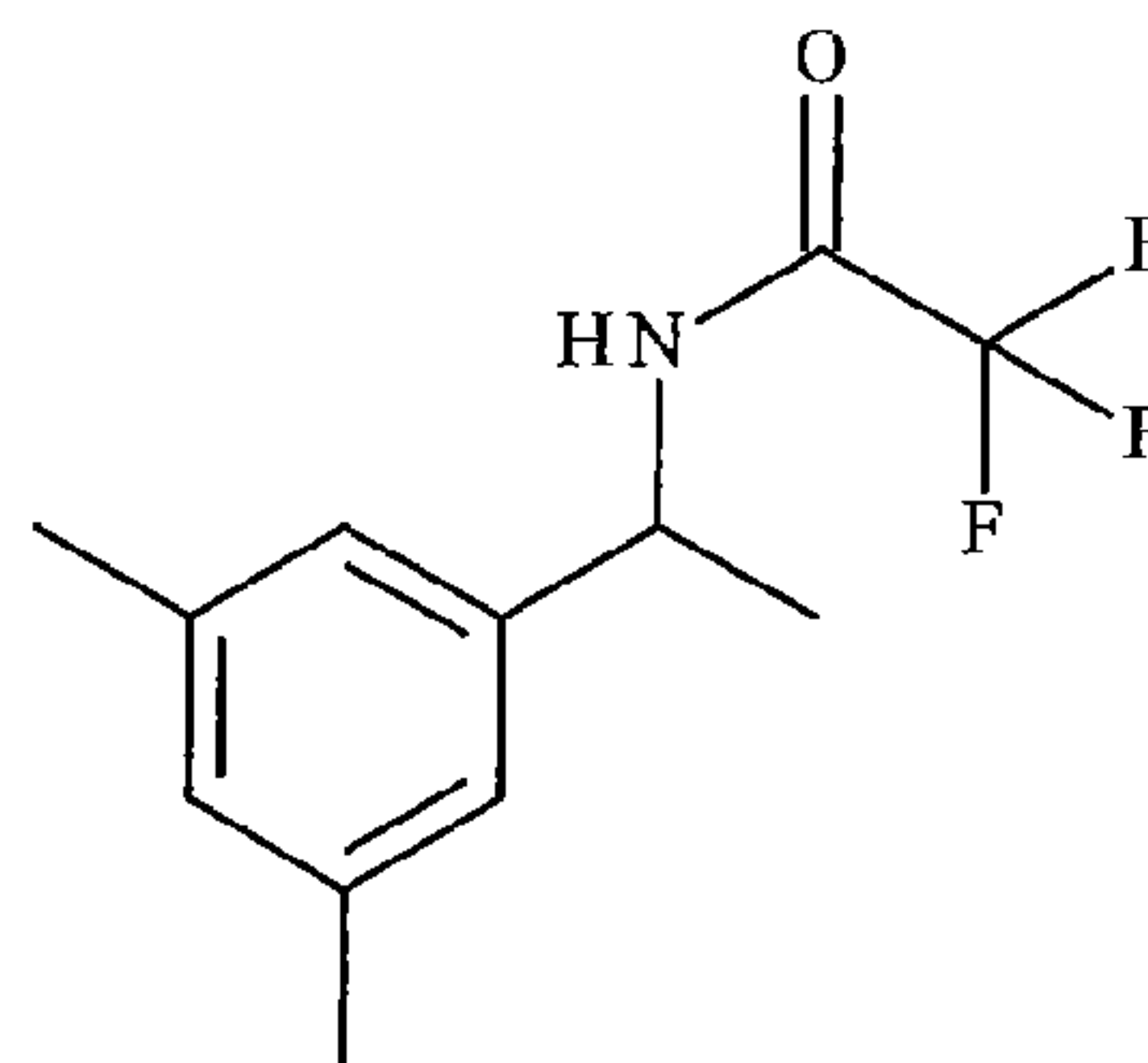
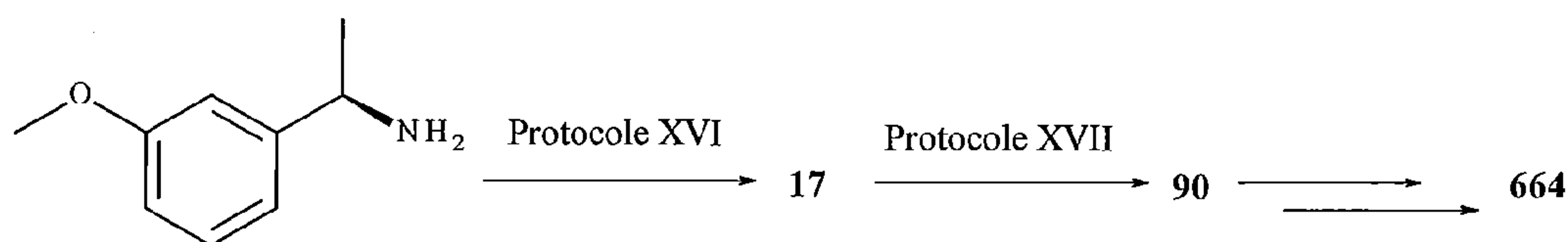
**650**

-140-

Intermédiaire 651 :Obtenu à partir de l'intermédiaire **650** selon le **protocole XVI**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 6,98 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,40 (s large, 1H), 5,05 (quint, 1H), 2,30 (s, 6H), 1,55 (d, 3H)

5 **IR (cm^{-1})** : 3298, 1694, 1161

**651****Intermédiaire 664:**

- 10 L'intermédiaire **664** a été préparé à partir de l'intermédiaire **90** (lui-même préparée selon le **Protocole XVII**, à partir de l'intermédiaire **17**, préparé selon le **protocole XVI**) selon la séquence suivante:

Intermédiaire 660 :

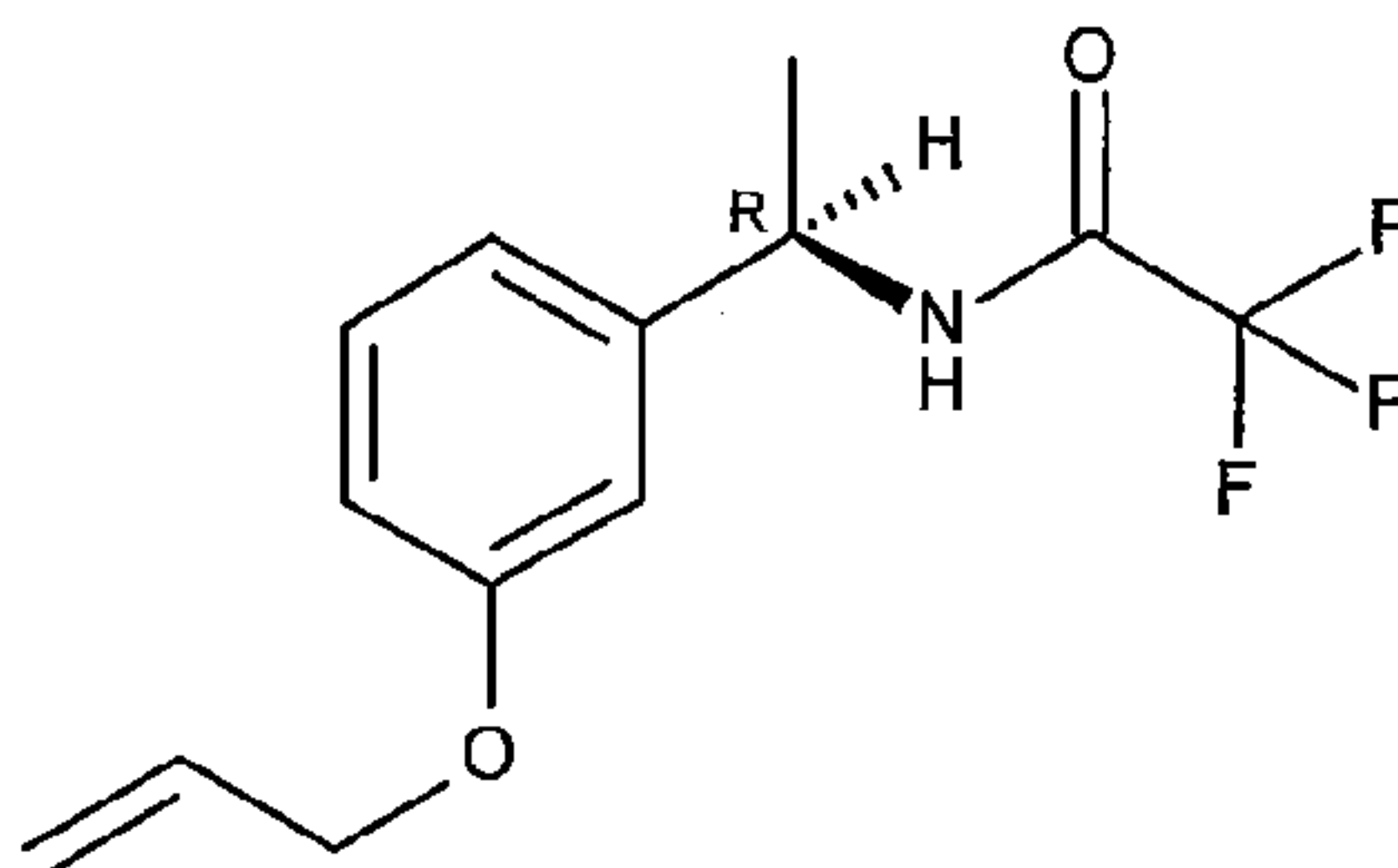
- 15 A une solution de l'intermédiaire **90** (1 g, 4,3 mmoles) dans le DMF (25 mL) sont ajouté du carbonate de potassium (0,7 g) puis du bromure d'allyle (0,4 mL, 4,5 mmoles). Le mélange est agité à température ambiante pendant 5 heures, puis versé sur un mélange glace-eau. Après décantation en présence d'éther éthylique, la phase organique est séchée

-141-

sur MgSO_4 , puis concentrée. Le résidu obtenu est chromatographié sur silice (éluant : CH_2Cl_2 100%), l'intermédiaire **660** (0,7 g) est obtenu sous forme d'un solide.

RMN ^1H (300MHz, DMSO-d_6): 9,70 (s large, 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)

5 **IR (cm^{-1})**: 3319, 1693, 1662, 1157

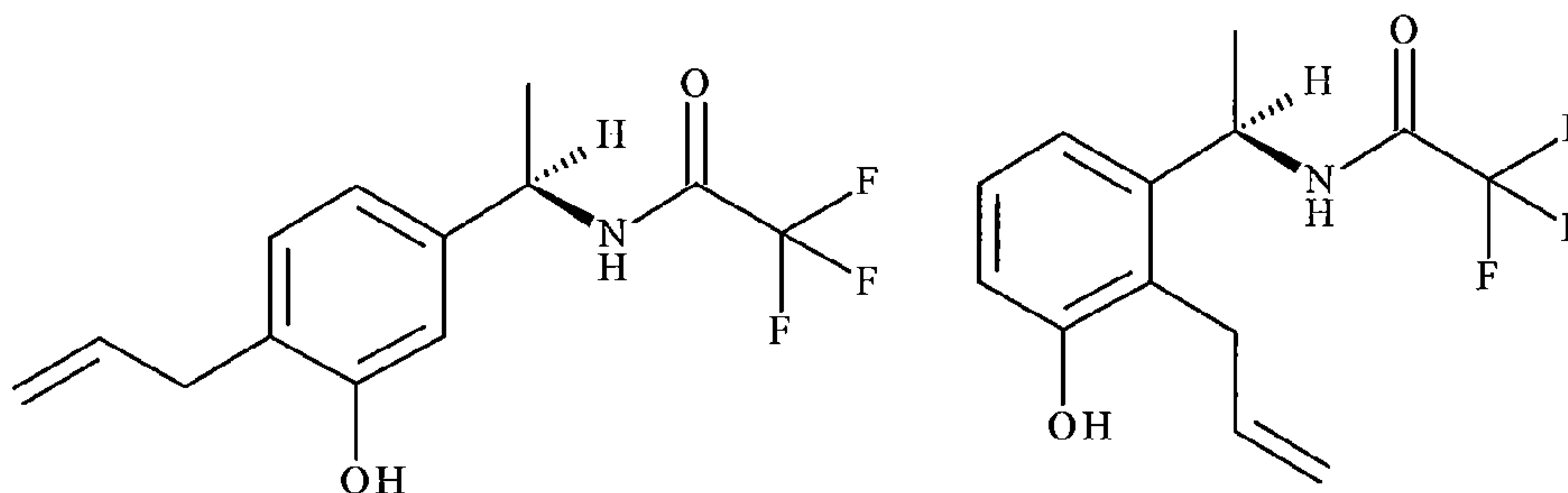
**660**

Intermédiaire 662 :

Un mélange de l'intermédiaire **660** (0,7 g) dans de la diétylaniline (7 mL) est chauffé à 210°C pendant 20 heures. Le mélange réactionnel est lavé par une solution d'HCl 1N, puis extrait par du chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , puis concentrée. Le mélange des isomères **661** et **662** est chromatographié sur silice (éluant : CH_2Cl_2 100%), l'isomère **662** (0,15 g) est obtenu.

10 **RMN ^1H** (300MHz, DMSO-d_6): 10,0-9,0 (2 s large, 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)

15 **IR (cm^{-1})**: 3461, 3293, 1698, 1156

**661****662**

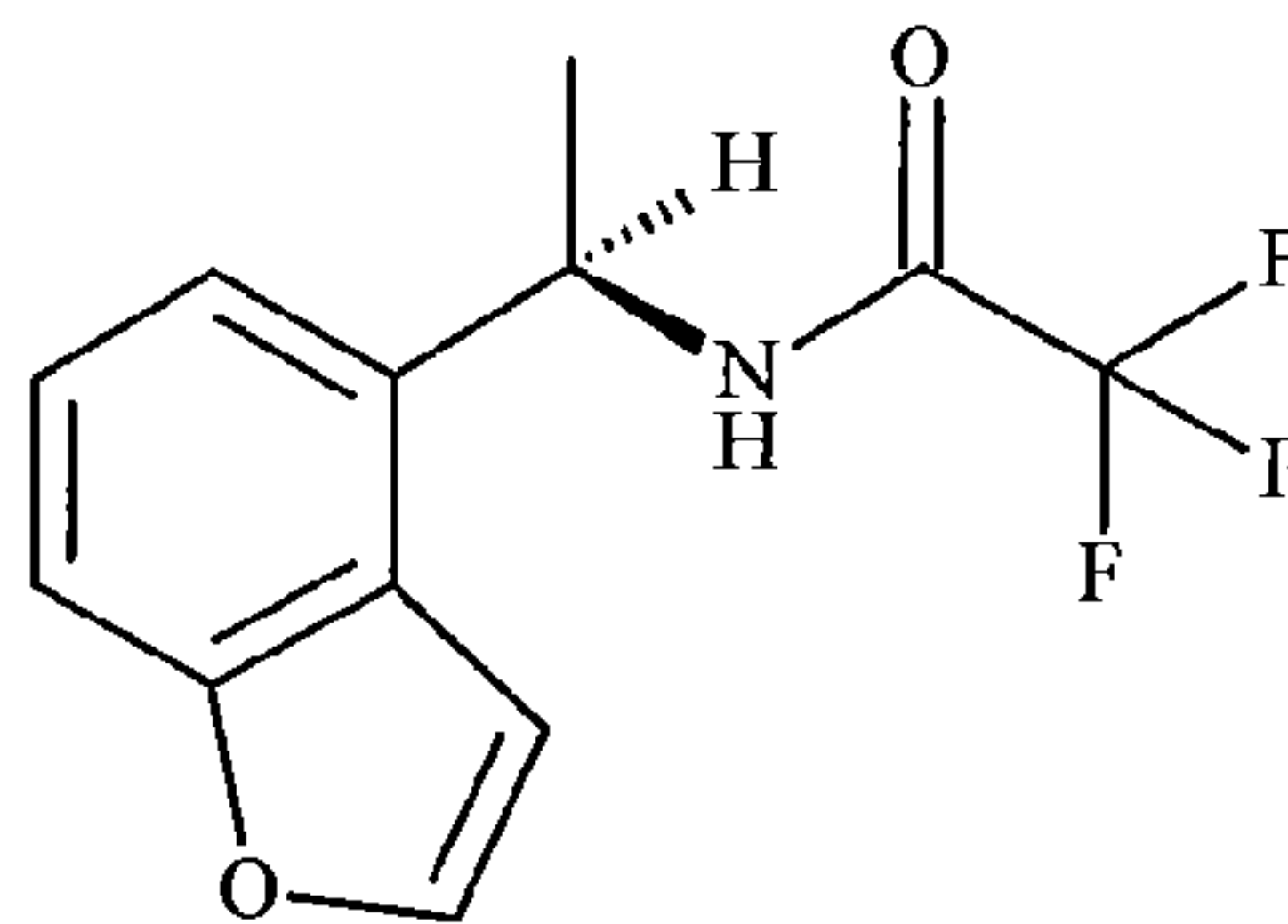
-142-

Intermédiaire 663 :

A une solution de l'intermédiaire **662** (2 g) dans un mélange de 1,4-dioxane (90 mL) et d'eau (30 mL), sont ajouté successivement de l'OsO₄ (2,5% dans *t*-BuOH) (1,48 g), de la 2,6-lutidine (1,68 mL), et du NaIO₄ (6 g). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 20 heures. Après décantation par de l'AcOEt, la phase organique est lavée par de l'eau, par une solution aqueuse d'HCl 1N et une solution aqueuse saturée en NaCl, la phase organique est séchée sur MgSO₄, puis concentrée. Le résidu (1 g) repris par du toluène (100 mL) a été traité par de l'acide para-toluènesulfonique (0,5 g). Le mélange réactionnel est chauffé 1 heure au reflux. Le mélange est concentré sous vide et le résidu est chromatographié sur silice (éluant 100%CH₂Cl₂). L'intermédiaire **663** (1 g) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆): 9,80 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,50 (d large, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,20 (d large, 1H), 7,10 (d large, 1H), 5,30 (quint, 1H), 1,55 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3276, 1695

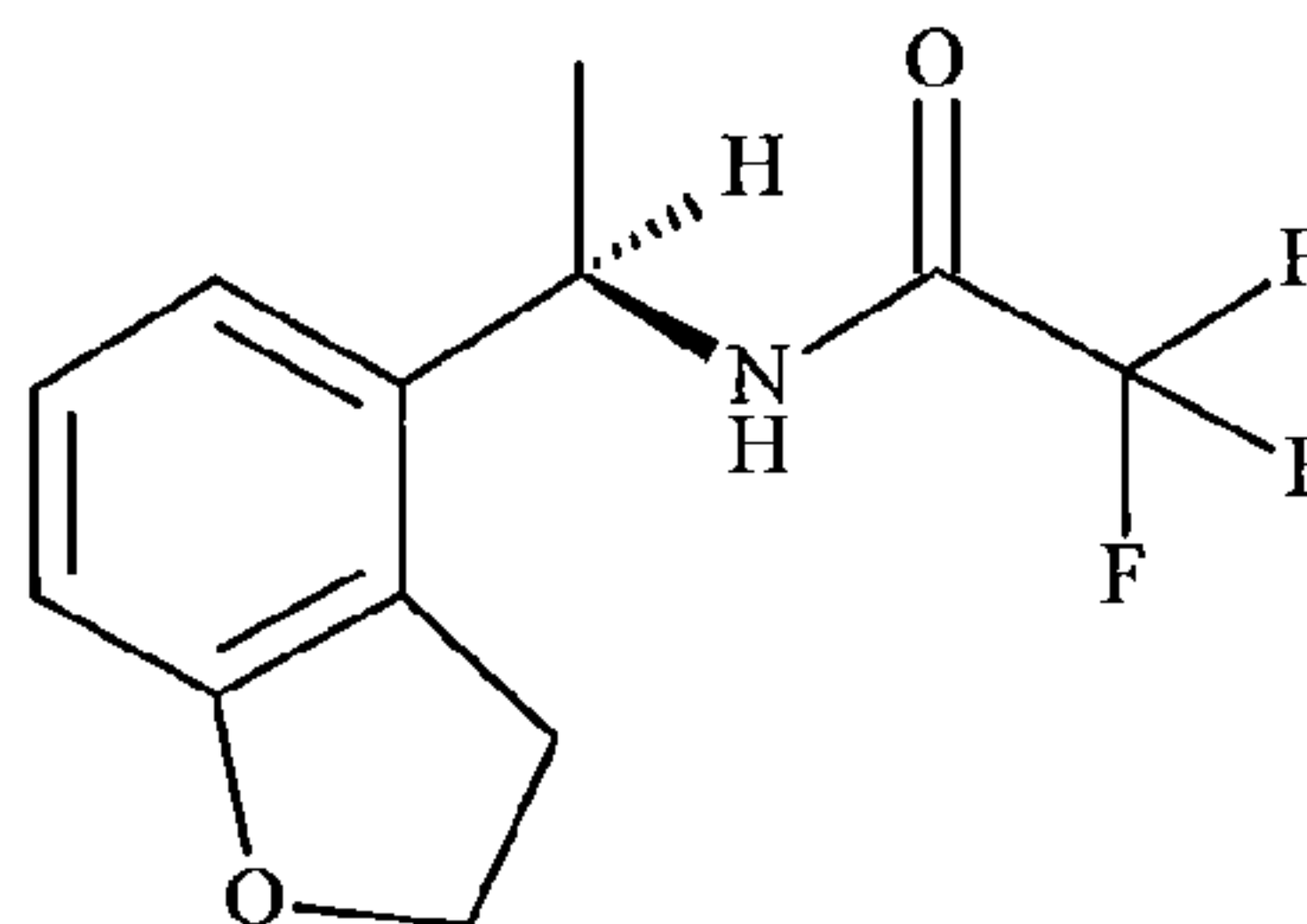
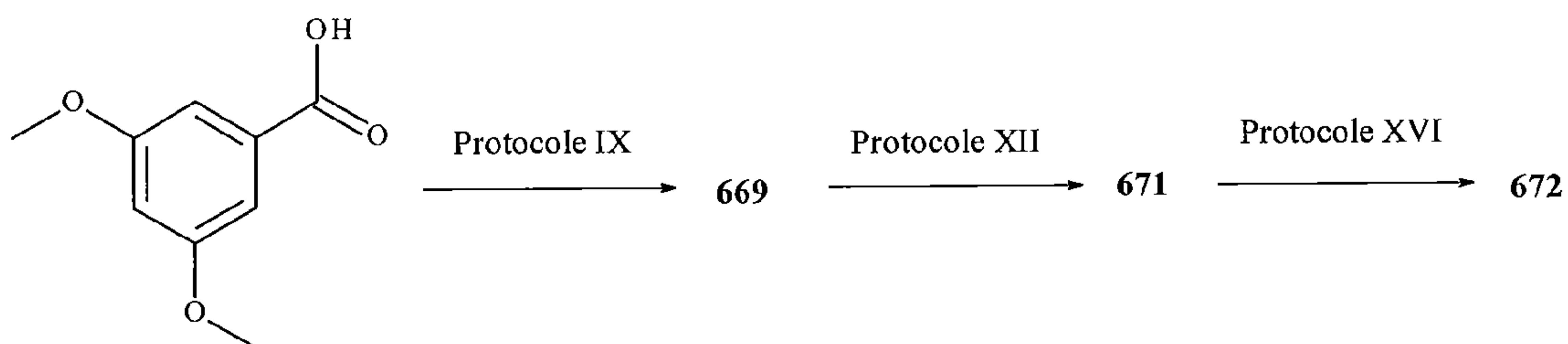
**663****Intermédiaire 664 :**

L'intermédiaire **663** (0,9 g, 3.5 mmoles) en solution dans de l'éthanol (90 mL) est hydrogéné à pression atmosphérique et température ambiante en présence de Pd(OH)₂ (0,25 g). Le catalyseur est filtré, et la concentration du filtrat conduit à l'obtention de l'intermédiaire **664** (0,8 g) qui est utilisé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆): 9,90 (s large, 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

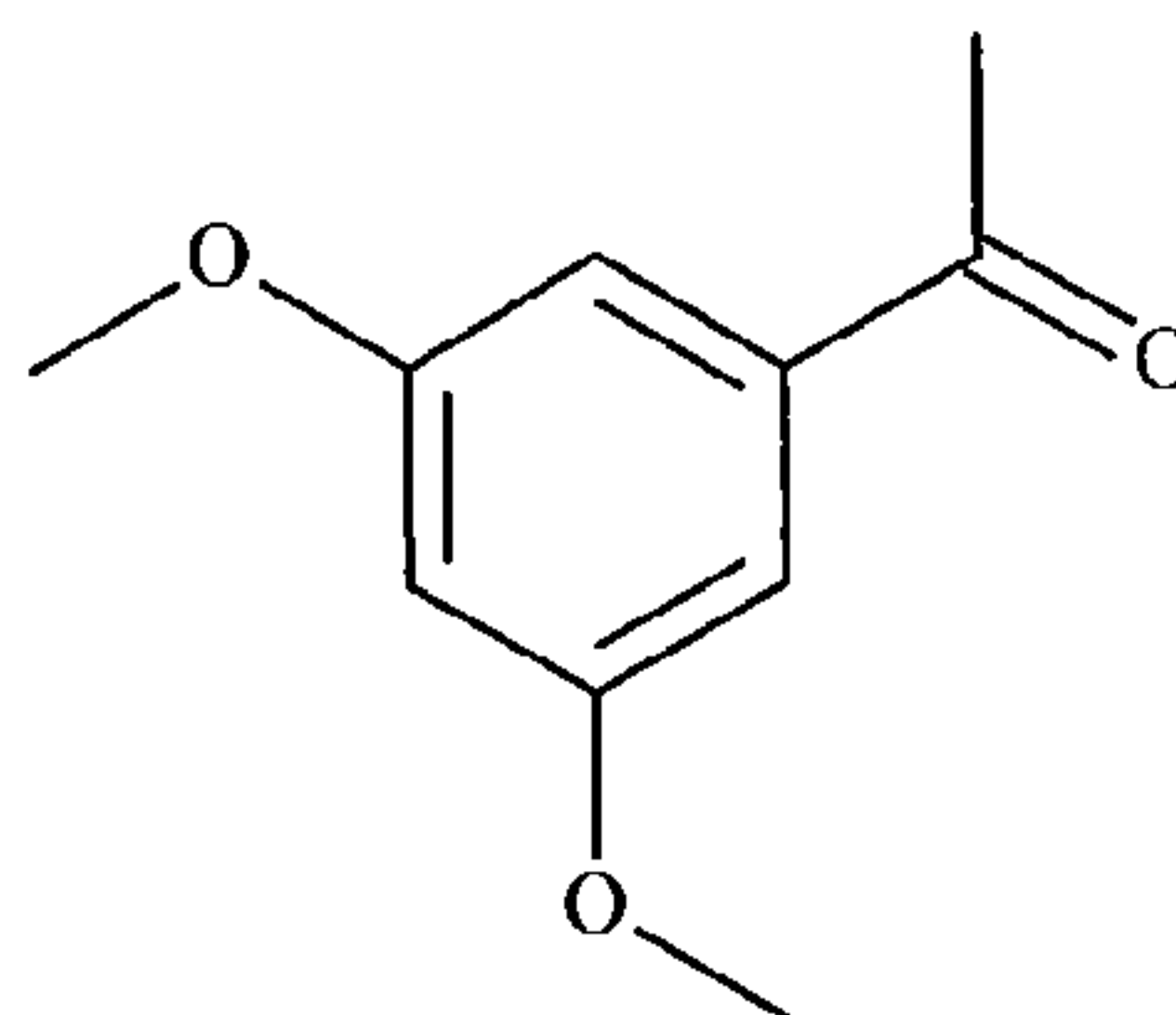
-143-

**664****Intermédiaire 672****5 Intermédiaire 669 :**

Obtenu à partir de l'acide 3,5-diméthoxybenzoïque commercial et du bromure de méthylmagnésium selon le **protocole IX**

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

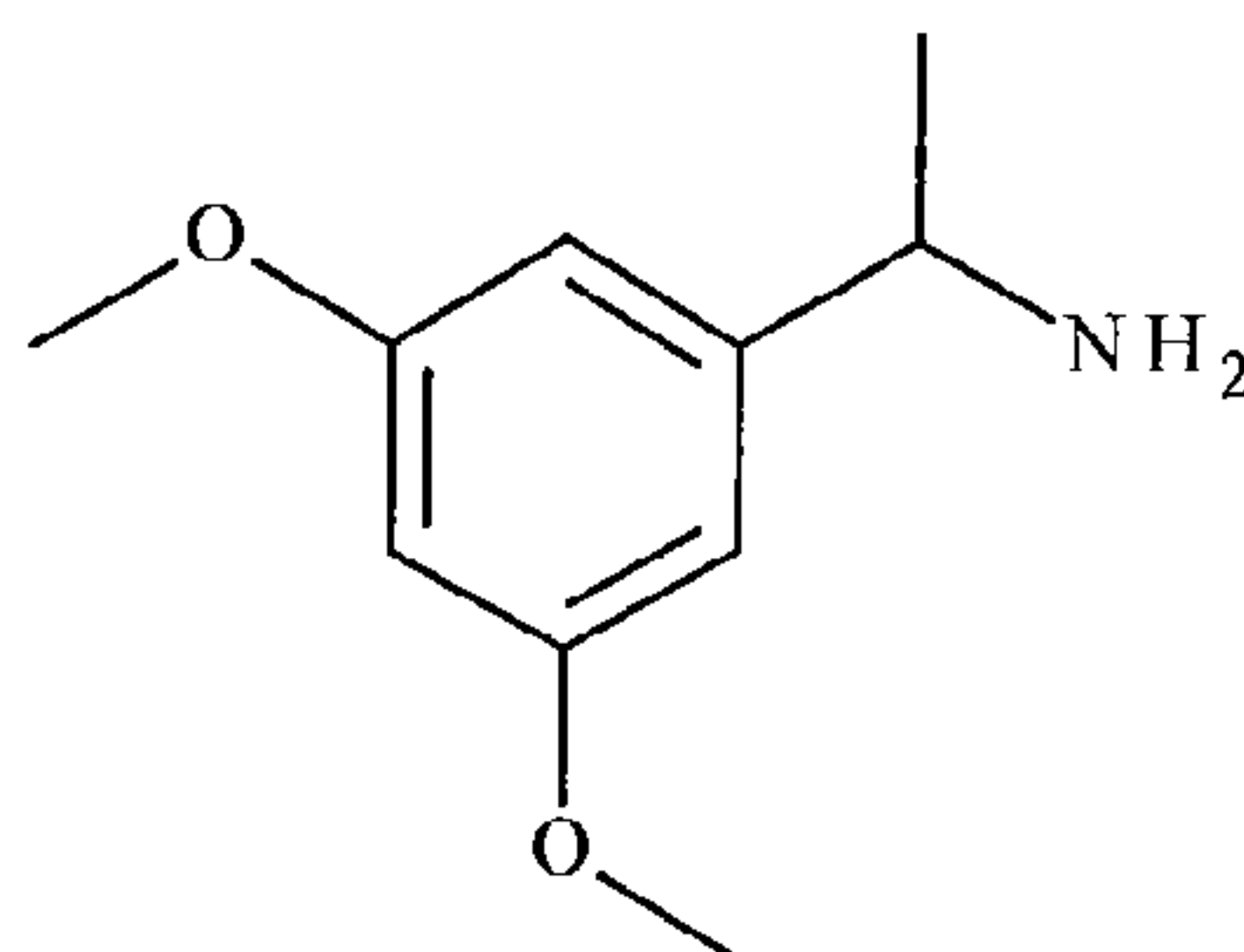
**669****Intermédiaire 671 :**

Obtenu à partir de l'intermédiaire **669** selon le **protocole XII**

-144-

RMN ^1H (300MHz ; CDCl_3): 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



5

671

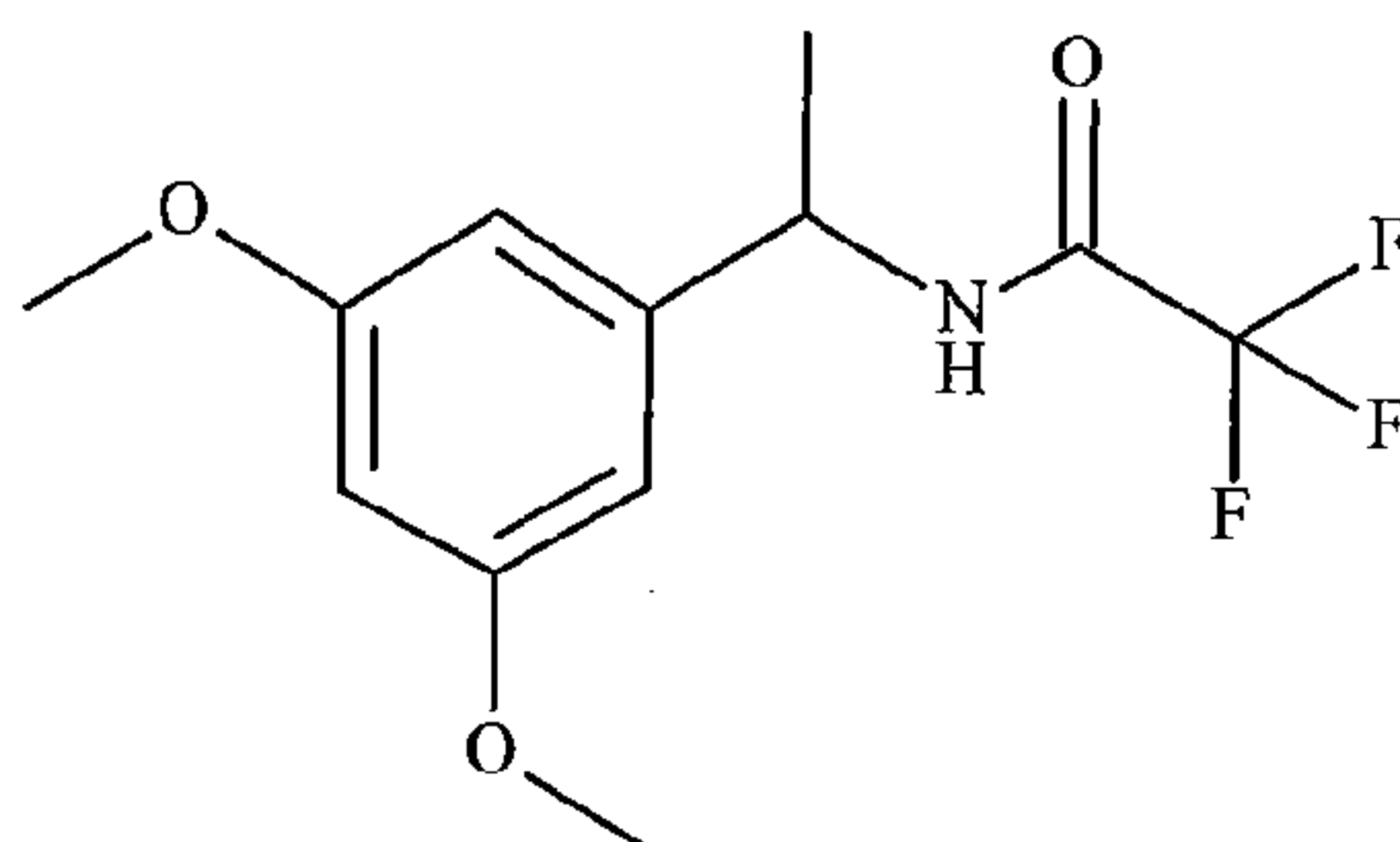
Intermédiaire 672 :

Obtenu à partir de l'intermédiaire **671** selon le **protocole XVI**

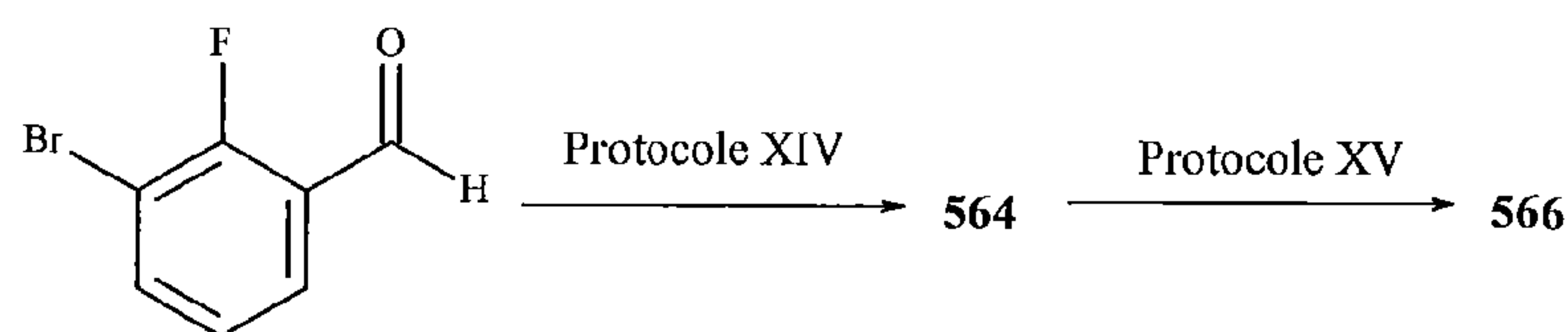
RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 9,60 (d, 1H), 6,50 (d, 2H), 6,40 (t, 1H), 4,92 (m, 1H), 3,74 (s, 6H), 1,45 (d, 3H)

10

IR (cm^{-1}) : 3321, 1698, 1608, 1553, 1182-1144

**672**

Intermédiaire 566:



-145-

Intermédiaire 563:

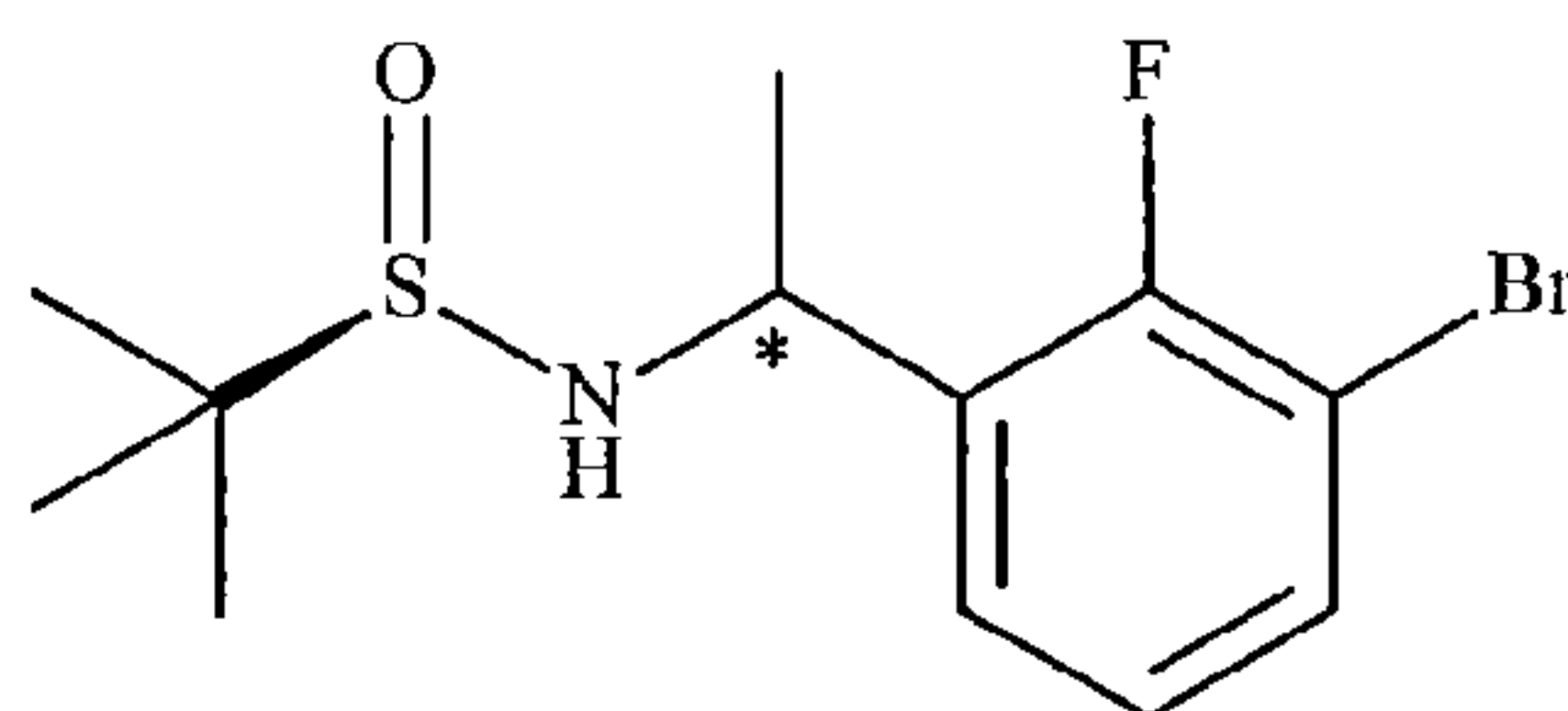
Obtenu par réaction du (*R*)-2-méthylpropane-2-sulfinamide avec le 3-bromo-2-fluorobenzaldéhyde commercial selon le **protocole XIV**

Intermédiaire 564 :

5 Obtenu par traitement au MeMgBr (3M/éther) de l'intermédiaire **563** selon le **protocole XIV**

RMN ¹H (400MHz, 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



10

564**Intermédiaire 566 :**

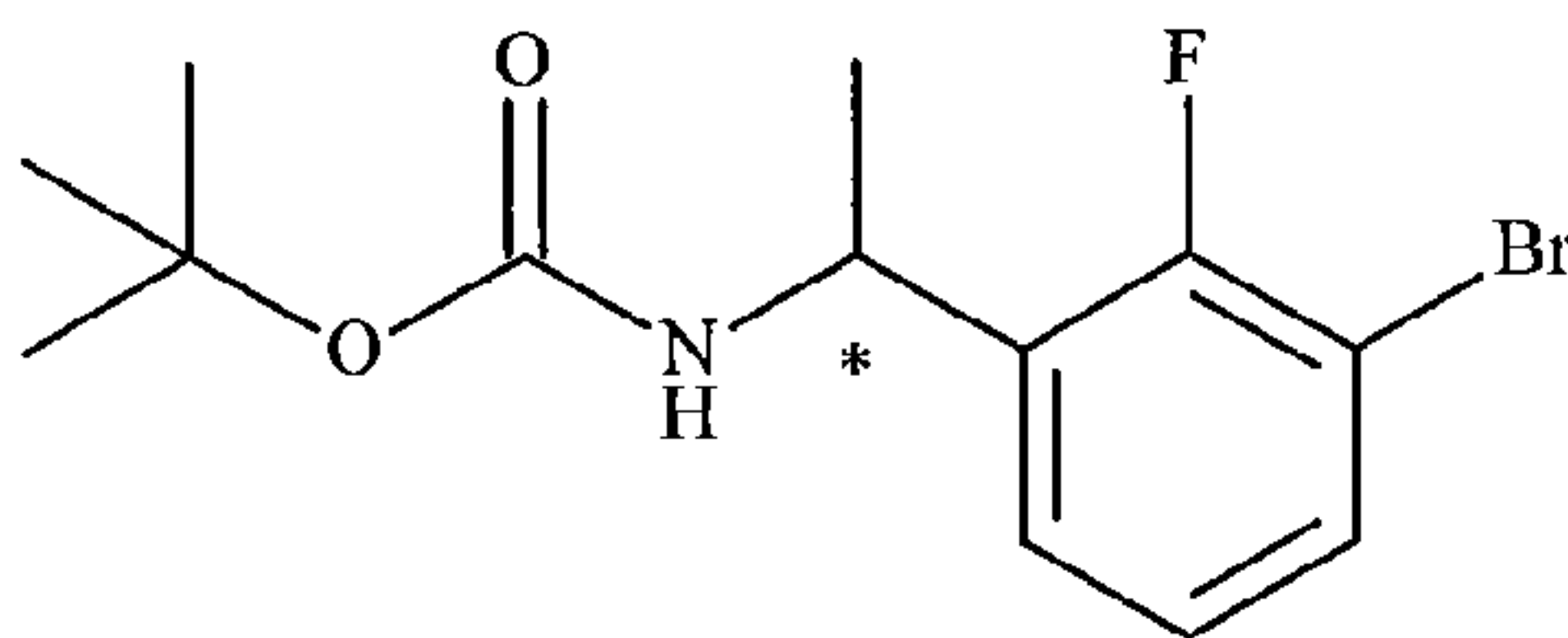
Obtenu à partir de l'intermédiaire **564** selon le **protocole XV**

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

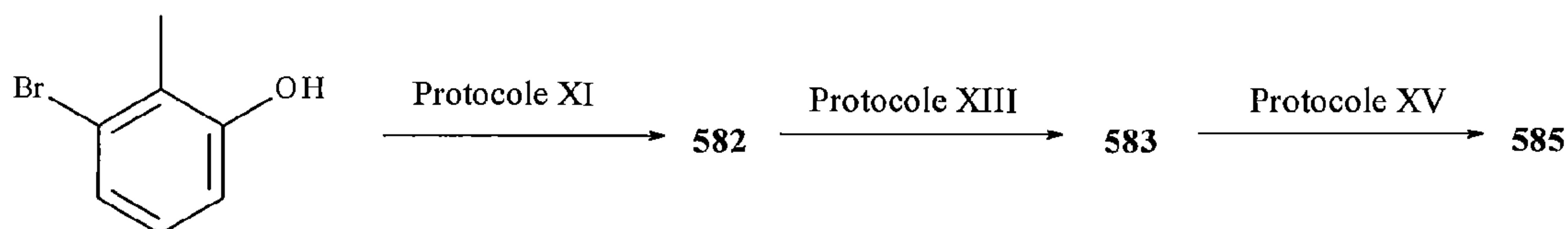
15

IR (cm⁻¹): 3360, 1676

α_D (589nm) = 35,09 (0,005 g/mL/MeOH) à 20°C

**566**

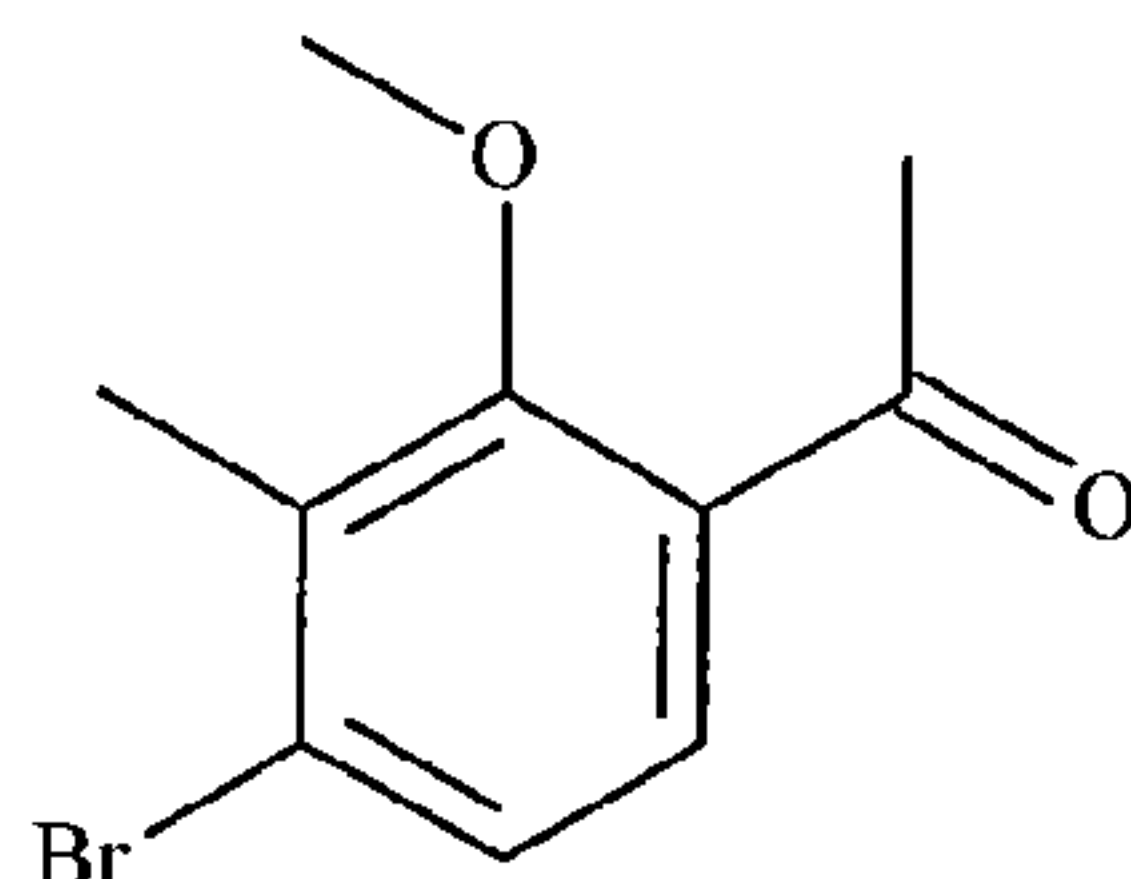
-146-

Intermédiaire 585:**Intermédiaire 582 :**

- 5 Obtenu à partir du 3-bromo-2-méthylphénol commercial selon le **protocole XI**, en présence d'iodure de méthyle à la dernière étape

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): 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**

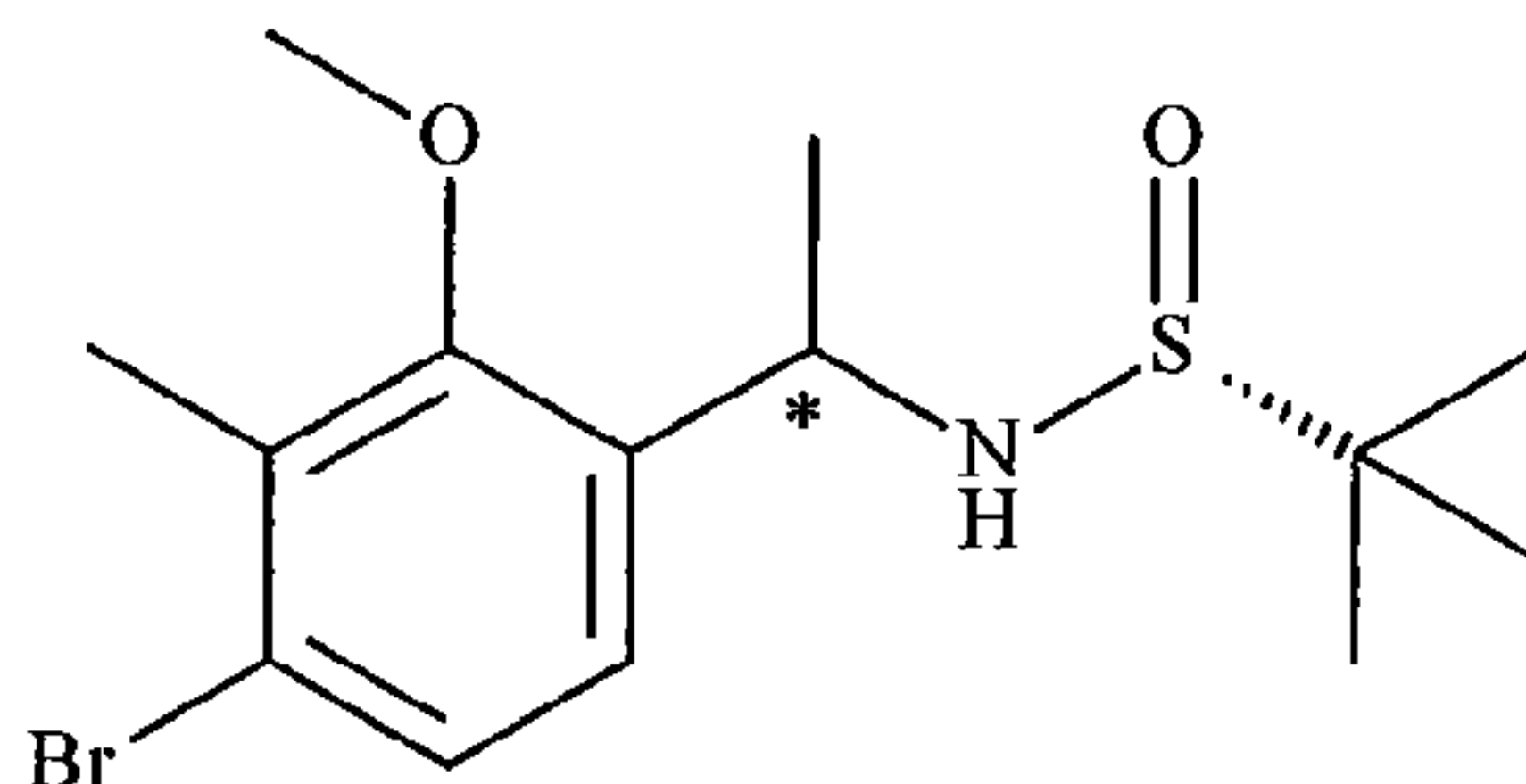
10

Intermédiaire 583 :

Obtenu par réaction de l'intermédiaire **582** et du (*R*)-(+)-2-méthyl-2-propanesulfinamide selon le **protocole XIII**

- 15 **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,40 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 5,62 (d, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,33 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)

IR (cm^{-1}): 3215, 1009

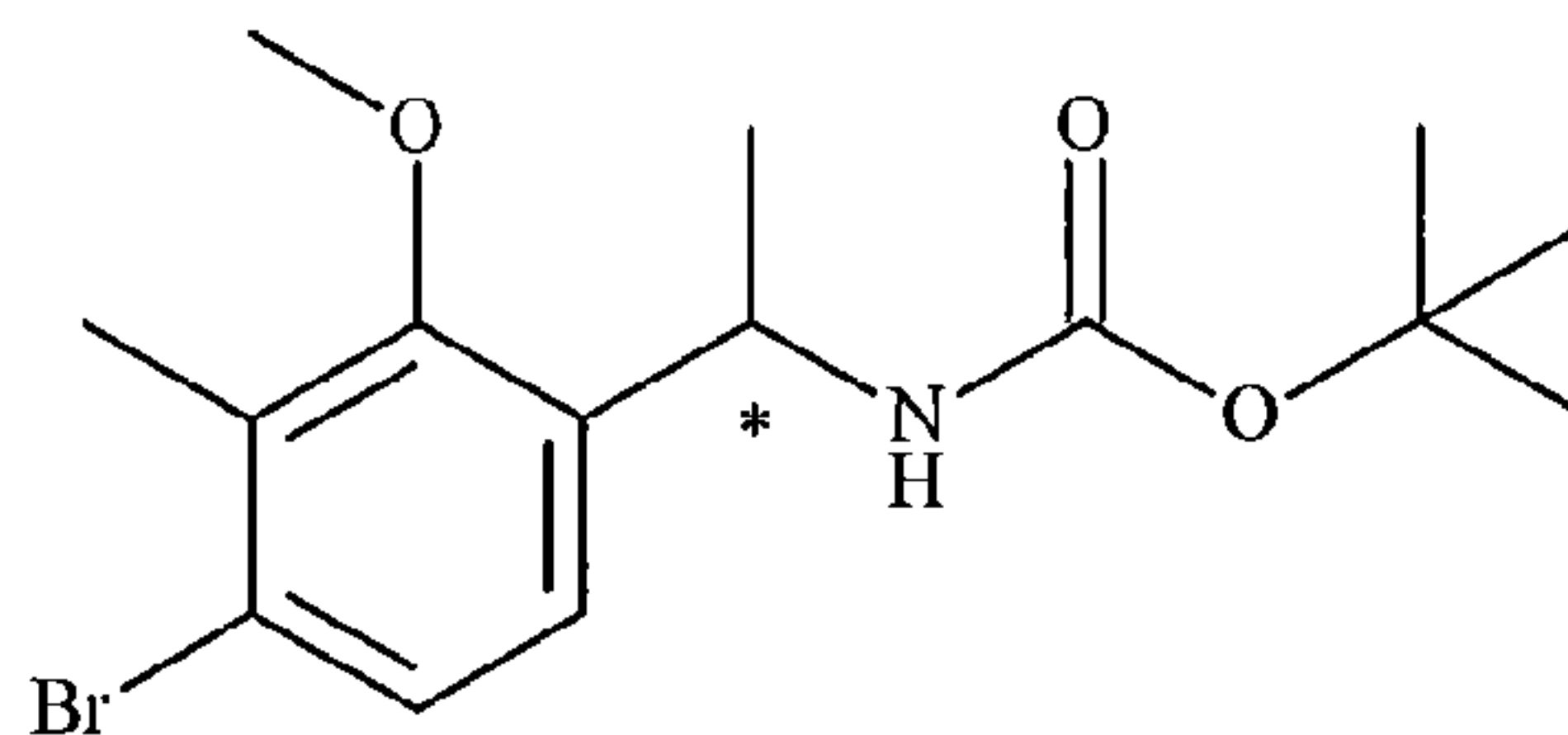
**583**

-147-

Intermédiaire 585 :Obtenu à partir de l'intermédiaire **583** selon le **protocole XV**

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): 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 large, 9H), 1,21 (d, 3H)

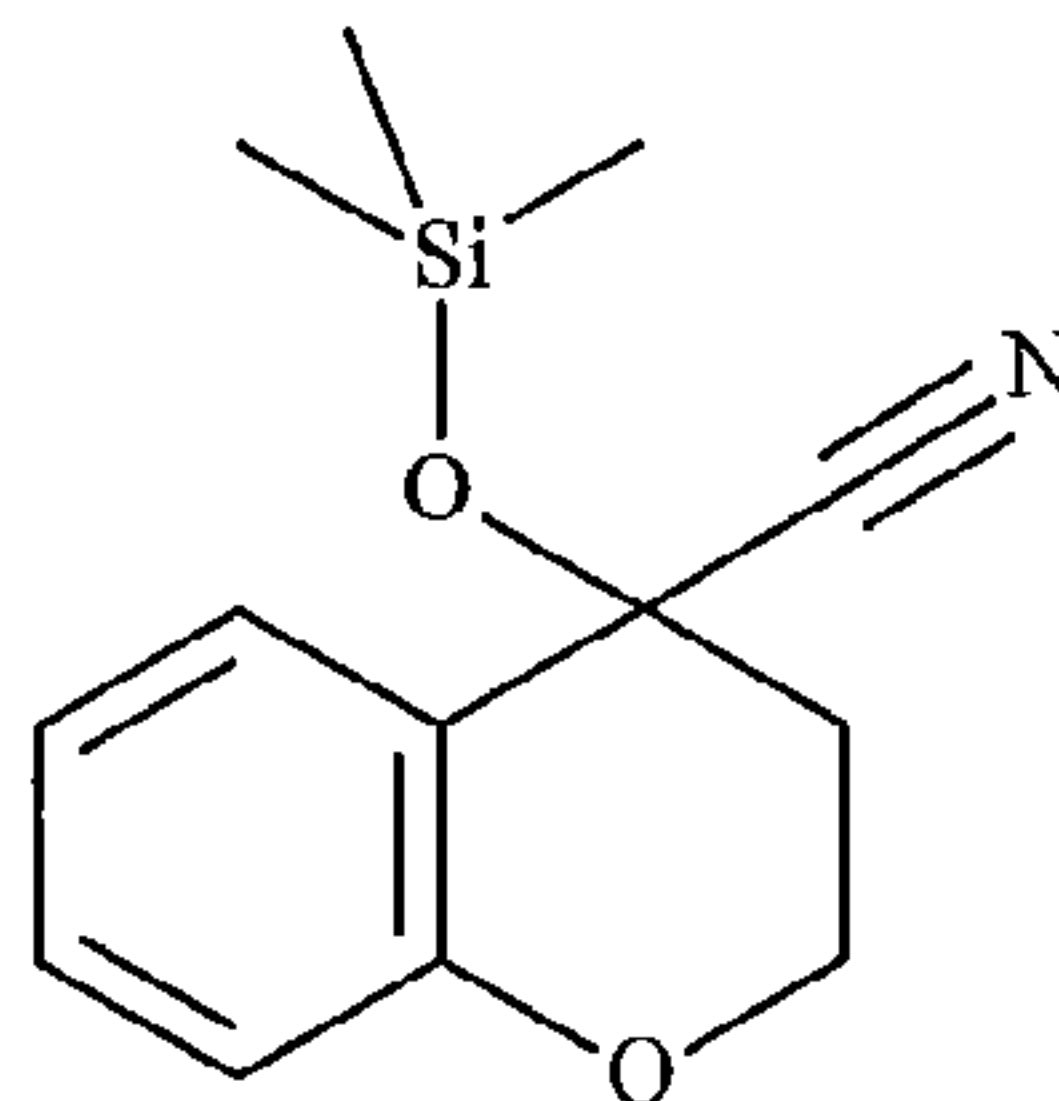
5 **IR (cm $^{-1}$)**: 3353, 1695

**585****Intermédiaire 748 :****Intermédiaire 743 :**

10 A une solution de la 2,3-dihydro-4*H*-chromén-4-one commerciale (20 g, 135 mmoles) dans le chlorure de méthylène (400 mL) sont ajouté du ZnI_2 (0,8 g) et du TMS-CN (20 g, 201 mmoles). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante 20 heures puis la phase organique est lavée par une solution aqueuse de NaHCO_3 (400 mL), séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide. L'intermédiaire **743** est obtenu (32 g) sous forme d'une

15 huile qui est utilisée dans l'étape suivante.

RMN ^1H (400MHz, 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**

-148-

Intermédiaire 745 et intermédiaire 746:

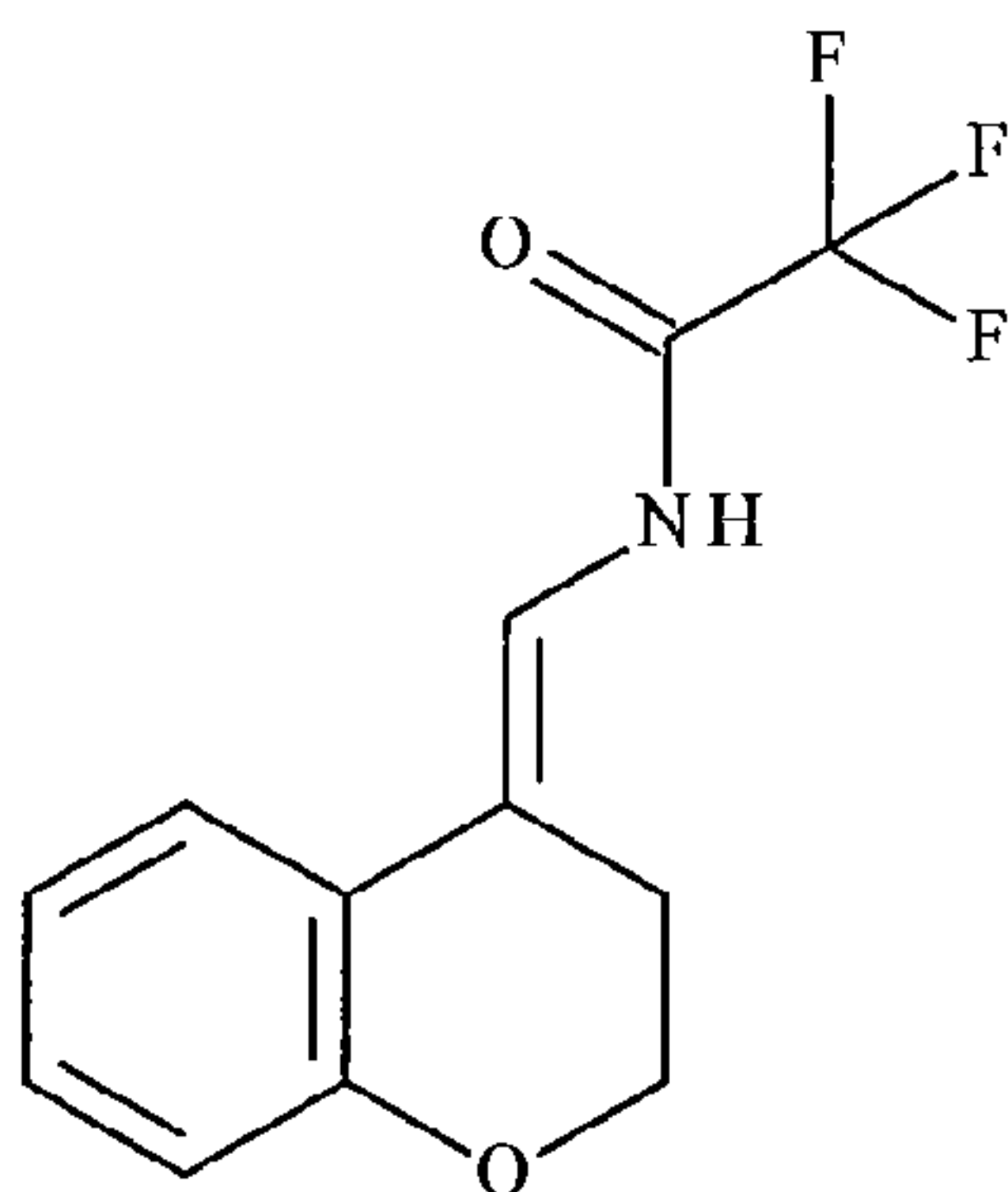
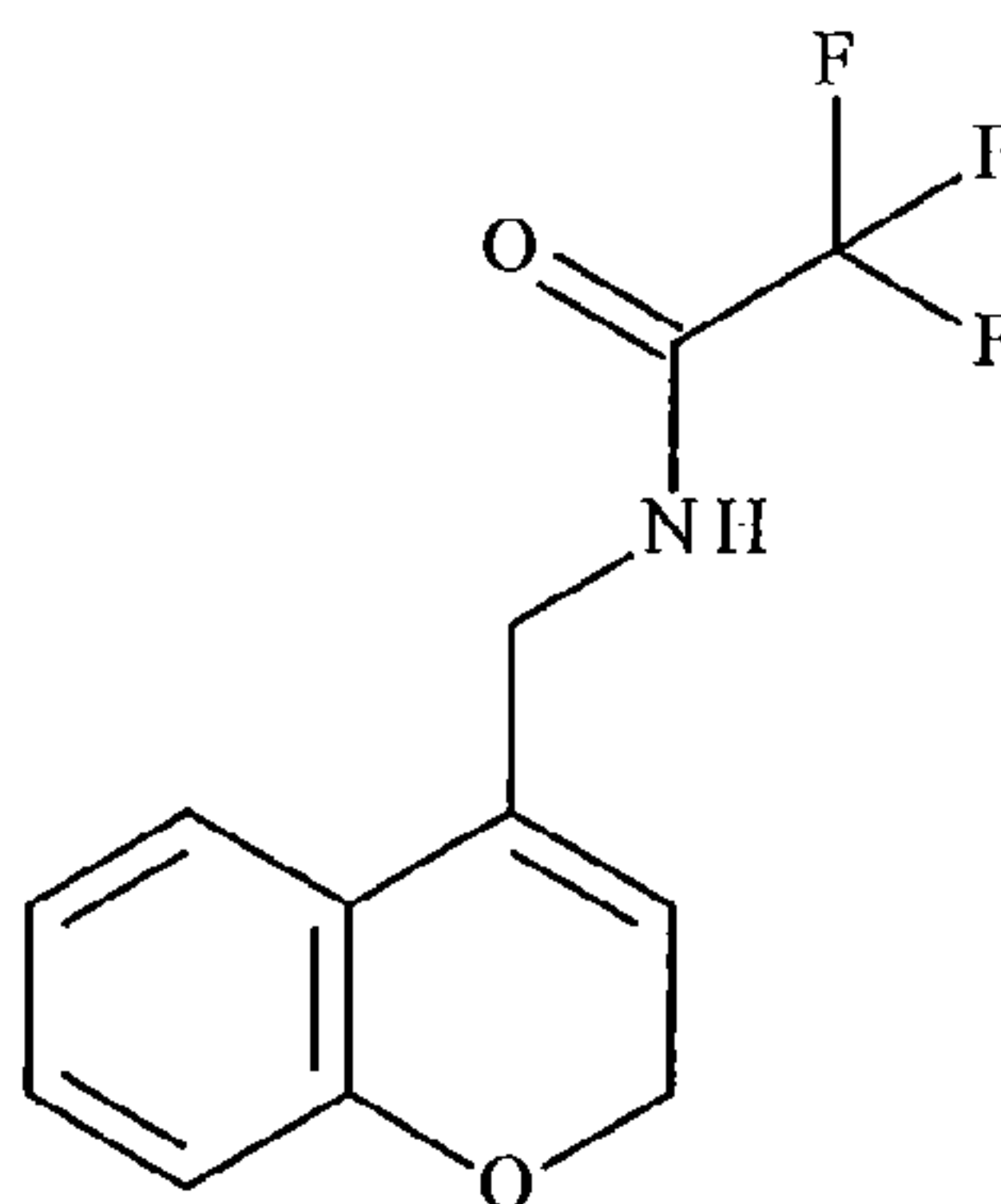
A une solution de l'intermédiaire **743** (2,7 g, 11 mmoles) dans du THF (20 mL) est ajouté une solution de LiAlH_4 (1M/THF) (23 mmoles) diluée dans du THF (10 mL) et préalablement refroidie à 0°C. Le mélange réactionnel est agité 90 minutes à 5°C, puis il est traité successivement par de l'eau, une solution aqueuse de soude à 20% et de l'eau. Les sels sont filtrés, le filtrat est lavé par une solution aqueuse saturée en NaCl, la phase organique est séchée sur MgSO_4 puis concentrée. Le résidu (2,4 g) obtenu mis en solution dans du chlorure de méthylène (20 mL) est traité par une solution d'anhydride trifluoroacétique (2 mL) dans le chlorure de méthylène (15 mL). Le mélange réactionnel est agité 20 heures à température ambiante, puis il est concentré sous vide. Le résidu obtenu est chromatographié sur silice (éluant : cyclohexane/ CH_2Cl_2 30/70 à 0/100). Un mélange des intermédiaires **745** (exo) et **746** (endo) est obtenu, mélange qui est utilisé dans l'étape suivante.

Intermédiaire 745 :

RMN ^1H (400MHz, 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)
IR (cm^{-1}): 3350, 1693

Intermédiaire 746 :

RMN ^1H (400MHz, 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 large, 2H), 4,2 (s large, 2H)
IR (cm^{-1}): 3300, 1702, 1150

**745****746**

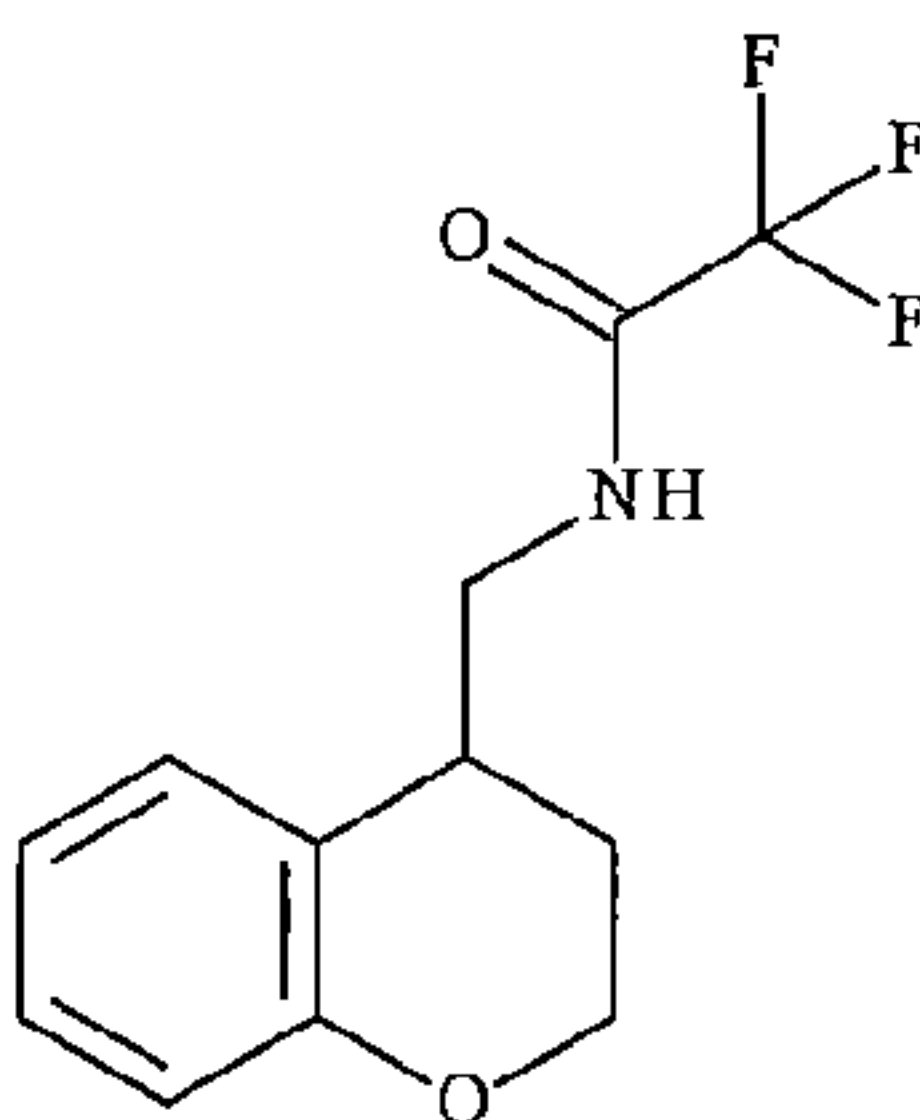
-149-

Intermédiaire 747 :

Le mélange d'intermédiaires **745** et **746** (12 g, 46 mmol) en solution dans de l'éthanol (600 mL) est hydrogéné à pression atmosphérique et température ambiante en présence de Pd/C 10% (1,2 g). Le catalyseur est filtré, et la concentration du filtrat conduit à l'obtention du composé **747** (10 g) qui est utilisé dans le **Protocole XVII** sans purification supplémentaire.

RMN ¹H (400MHz, 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

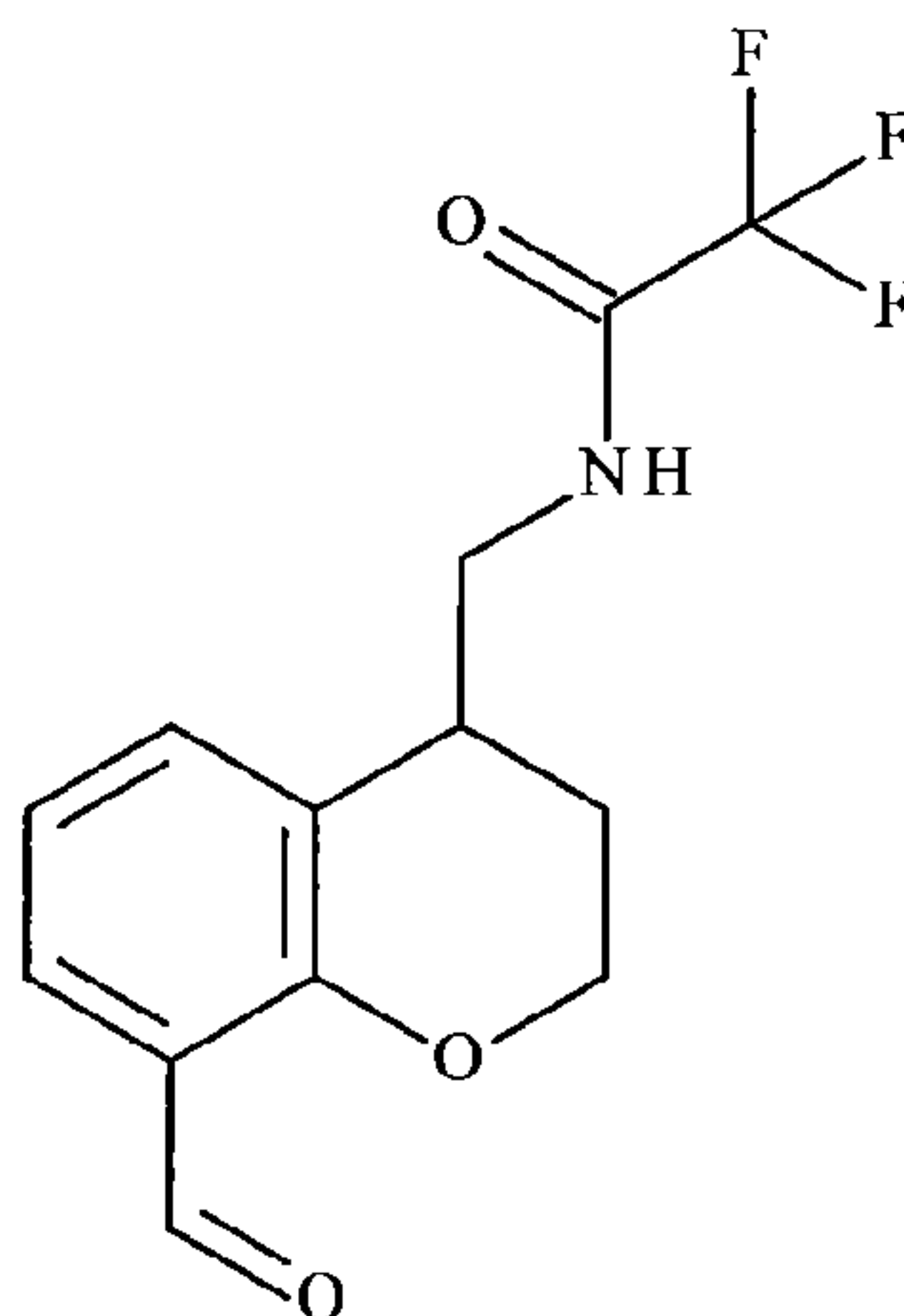
**747****Intermédiaire 748 :**

Obtenu à partir de l'intermédiaire **747** selon la procédure utilisée pour la transformation de l'intermédiaire **93a** en intermédiaire **94** (**Protocole XVII**)

RMN ¹H (300MHz, 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

-150-



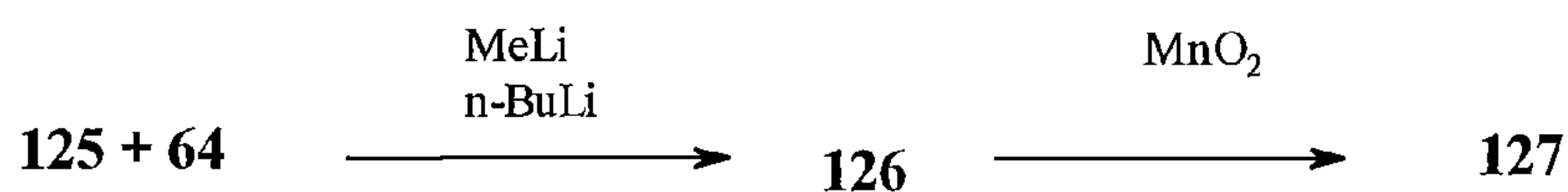
748

Réactions de couplage conduisant aux composés de l'invention

Protocole XX : Préparation des composés de formule (I) pour lesquels X représente -
C(=O)

5

Les composés de formule (I) pour lesquels X représente -C(=O) peuvent être préparés par réaction de couplage *via* un échange halogène métal selon l'exemple de la synthèse de l'intermédiaire **127** :



10

Intermédiaire 126:

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

15

A une solution de l'intermédiaire **64** (3 g, 8,92 mmoles) dans 36 mL de THF préalablement refroidie à -78°C sont ajoutés 5,5 mL (8,8 mmoles) d'une solution de MeLi 1,6N dans le pentane, en maintenant une température interne inférieure à -75°C . Après un contact de 15 minutes, 3,54 mL (8,8 mmoles) d'une solution de *n*-BuLi 2,5N dans l'hexane sont ajoutés en maintenant la température interne inférieure à -75°C . Après un contact d'une heure, une solution de l'intermédiaire **125** (1,9 g, 9,83 mmoles) dans 80 mL de THF est ajoutée en

-151-

maintenant la température inférieure à -75°C . Le mélange est agité à -78°C pendant 1 heure, puis une solution de THF avec 20% d'eau est ajoutée au milieu. Après retour à température ambiante, le milieu est décanté en présence de d'acétate d'éthyle et d'une solution de NaCl saturée. La phase organique est séchée sur MgSO_4 . L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention d'une huile, qui est purifiée sur gel de silice (éluant AcOEt/chlorure de méthylène 10/90). L'intermédiaire **126** (2,05 g) est obtenu sous forme d'un solide amorphe incolore.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8,17-8,14 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,38 (d large, 1H), 7,18 (d large, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,52 (s large, 1H), 6,34 (s large, 1H), 4,57 (m, 1H), 1,41 (t, 3H), 1,24 (d, 3H), 4,49 (quad, 2H), 1,34-1,15 (2 s large, 9H)

IR (cm^{-1}) : 3312, 1685, 1161, 1009, 855-804-757

Intermédiaire 127 :

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

Une solution de l'intermédiaire **126** (2,05 g, 4,47 mmoles) dans 490 mL de chlorure de méthylène est traitée par 7,4 g (85 mmoles) de MnO_2 , le mélange est agité pendant 20 heures. Le mélange est filtré sur célite®, la célite® est rincée par du CH_2Cl_2 puis de l'AcOEt. L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention de 1,85 g de l'intermédiaire **127** sous la forme d'un solide blanc qui peut être utilisé sans traitement supplémentaire dans l'étape suivante ou être purifié sur silice (éluant AcOEt/chlorure de méthylène 5/95).

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 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 et s, 12H)

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

Cette séquence a été utilisée pour préparer les intermédiaires suivants :

Intermédiaire 7 :

{1-[4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)phényl]éthyl}carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **5** et **3**

-152-

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : 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

Intermédiaire 15 :

5 **{{(1*R*)-1-[4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-3-méthylphényl]éthyl}carbamate de *tert*-butyle**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **13** et **3** :

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : 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 large, 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)

10 **IR (cm^{-1})** : 3359, 1680, 1656

Intermédiaire 34 :

[5-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-6-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl]carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **32** et **3**

15 **RMN ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) : 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)

Intermédiaire 42 :

20 **[5-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-6-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl]carbamate de *tert*-butyle**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **40** et **3**:

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : 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 large, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,71 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,35 (t, 3H)

25 **Intermédiaire 51 :**

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

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **64** et **3**:

-153-

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : 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

5 **Intermédiaire 60c :**

{1-[3-fluoro-4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-5-méthylphényl]éthyl}carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage du carbamate de l'intermédiaire **60b** et **3**:

10 **RMN ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) : 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 large, 9H), 1,35 (d, 3H)

IR (cm^{-1}) : 3500-3080, 1695, 1664, 1619, 1516, 1164, 837-680

Intermédiaire 75 :

15 **{1-[3-chloro-4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)phényl]éthyl}carbamate de *tert*-butyle**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **73** et **3**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : 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 large, 1H), 7,40 (dd, 1H), 4,70 (quint, 1H), 1,40 (m, 12H)

20 **IR (cm^{-1})** : 3500-3060, 1695, 1664, 1600, 1510, 1163, 834-647

Intermédiaire 89 :

[5-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-6-méthoxy-1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl]carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **87** et **3**

25 **RMN ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 9,40 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,30 (d large, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,80 (d large, 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

-154-

Intermédiaire 114 :

{1-[3-fluoro-4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-2-méthylphényl]éthyl}carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de 112 et 3

5 **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

Intermédiaire 122 :

10 **{1-[8-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]éthyl}carbamate de *tert*-butyle**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de 120 et 3

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

Intermédiaire 137 :

{1-[3-chloro-5-fluoro-4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)phényl]éthyl}carbamate de *tert*-butyle

20 Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de 135 et 3

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 large, 9H), 1,38 (d, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,38 (d, 3H)

IR (cm⁻¹) : 3400, 1675, 1615-1569, 1245-1164, 837-761

25 **Intermédiaire 160 :**

{2-[3,5-difluoro-4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)phényl]propan-2-yl}carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de 158 et 3

-155-

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9,50 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,05 (d large, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (s large, 1H), 7,20 (d, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,35 (s large, 9H)

IR (cm^{-1}) : 3256, 3206, 1708, 1663, 1633

5 **Intermédiaire 165 :**

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

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **146** et **125**

10 **RMN ^1H** (400/500 MHz, DMSO- d_6) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d large, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,55 (d large, 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

Intermédiaire 170 :

15 **[(1*R*)-1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorophényl}éthyl]carbamate de *tert*-butyle**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **145** et **125**

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,55 (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)

20 **IR (cm^{-1})** : 3363, 1681

Intermédiaire 172 :

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

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **158** et **125**

25 **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) : 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 large, 9H)

IR (cm^{-1}) : 1712, 1682, 1670

-156-

Intermédiaire 176 :**{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorobenzyl}carbamate de *tert*-butyle**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de 174 et 125

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8,54 (dt, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,14 (d large, 1H), 8,05 (d large, 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 large, 9H)

IR (cm⁻¹) : 3327, 1673, 1251-1160, 1040**Intermédiaire 178 :**

10 (1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3-fluoro-2-méthylphényl}éthyl)carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de 112 et 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)

15 IR (cm⁻¹) : 3340, 1703, 1660.

Intermédiaire 180 :**(1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3-fluorophényl}éthyl)carbamate de *tert*-butyle**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de 40 et 125

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8,47 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (t et m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (d large, 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)

IR (cm⁻¹) : 3344, 1681, 1655**Intermédiaire 189 :**

25 {2-[3-chloro-4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)phényl]propan-2-yl}carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de 187 et 3

-157-

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.48 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.44 (d large, 1H), 7.83 (d large, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.48 (s large, 1H), 7.46 (d large, 1H), 7.37 (s large, 1H), 1.55 (s, 6H), 1.35 (s large, 9H)

IR (cm^{-1}) : 3265, 1707-1657

5 Intermédiaire 202 :

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

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **200** et **125**

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : 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)

IR (cm^{-1}) : 3366, 1681, 1670, 1615-1572, 1291-1265-1251-1167, 808-781-755

Intermédiaire 213 :

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

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **211** et **125**

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : 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)

IR (cm^{-1}) : 1673, 1632, 1615

Intermédiaire 219 :

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

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **217** et **125**

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : 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 large, 9H), 1.29 (d, 3H)

IR (cm^{-1}) : 3362, 1738, 1681-1666, 1527, 1291-1165

-158-

Intermédiaire 227 :

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

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **615b** et **125**

- 5 **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)
IR (cm⁻¹) : 3330, 1708-1694, 1656, 1266-1244, 810-756

Intermédiaire 247 :

- 10 **(1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3-fluoro-2-méthoxyphénylethyl}carbamate de *tert*-butyle**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **245** et **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

Intermédiaire 257 :

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

- 20 Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **255** et **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)
IR (cm⁻¹) : 3346, 1701, 1659

- 25 **Intermédiaire 273 :**

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

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **13** et **125**

-159-

RMN ^1H (300/400 MHz, DMSO- d_6) : 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 large, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,18 (d large, 1H), 4,65 (quint, 1H), 4,55 (quad, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s large, 9H), 1,32 (d, 3H)

IR (cm^{-1}) : 3336, 1697, 1657

5 **Intermédiaire 312 :**

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

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **310** et **125**

10 **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) : 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)

IR (cm^{-1}) : 3348, 1710, 1661

Intermédiaire 315 :

15 **[(1*S*)-1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3-méthylphényl}éthyl]carbamate de *tert*-butyle**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **313** et **125**

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : 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)

20 **IR (cm^{-1})** : 3392-3355, 1685, 1649

Intermédiaire 351 :

[(1*R*)-1-{8-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl}éthyl]carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **349b** et **125**

25 **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) : 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

-160-

Intermédiaire 373 :

[(1S)-1-{8-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl}éthyl]carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **371** et **125**

5 **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

Intermédiaire 391 :

10 **[(1S)-1-{8-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl}éthyl]carbamate de *tert*-butyle**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **13** et **294**

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 large, 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 large, 9H), 1,32 (d, 3H)

IR (cm⁻¹) : 3350, 1677, 1658

Intermédiaire 408 :

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

20 Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **313** et **301**

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

Intermédiaire 462 :

25 **[(1R)-1-{4-[(1-éthoxy-4-méthylisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3-méthylphényl}éthyl]carbamate de *tert*-butyle**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **13** et **302**

-161-

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : 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

5 **Intermédiaire 542 :**

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

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **540** et **125**

10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : 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

Intermédiaire 591 :

{1-[4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)phényl]éthyl}carbamate de *tert*-butyle

15 Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **589** et **3**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : 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

Intermédiaire 596 :

20 **{(1*S*)-1-[4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)phényl]éthyl}carbamate de *tert*-butyle**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **594** et **3**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : 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

25 **Intermédiaire 603 :**

{2-[4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)phényl]propan-2-yl}carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **601** et **3**

-162-

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 9,50 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,90 (d large, 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 391

5 **Intermédiaire 610 :**

{1-[4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)phényl]cyclobutyl}carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **608** et **3**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : 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)

10 **IR (cm^{-1})** : 1697, 1654

LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 403

Intermédiaire 617 :

[(1*R*)-5-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl]carbamate de *tert*-butyle

15 Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **615a** et **3**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : 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 et s, 2H), 7,35 (t large, 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

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

Intermédiaire 619 :

[(1*S*)-5-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl]carbamate de *tert*-butyle

25 Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **615b** et **3**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : 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)

IR (cm^{-1}) : 3300, 1692-1654

-163-

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

Intermédiaire 625 :

{4-[4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)phényl]tétrahydro-2H-pyran-4-yl}carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **623** et **3**

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 et t, 2H), 7,76/7,55 (2d, 4H), 7,40 (s large, 1H, NH), 3,70 (m, 4H), 2,2/1,9 (2m, 4H), 1,35 (s large, 9H)

IR (cm⁻¹) : 3300, 1708-1695, 1655

Intermédiaire 635 :

[5-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-1-méthyl-2,3-dihydro-1H-indén-1-yl]carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **633** et **3**

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

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

Intermédiaire 637 :

{(1S)-1-[4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-3-méthylphényl]éthyl}carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **313** et **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 large, 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)

Intermédiaire 647 :

[5-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-6-méthoxy-2,3-dihydro-1H-indén-1-yl]carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **645** et **3**

-164-

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : 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

5 **Intermédiaire 686 :**

{1-[4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-3-méthoxyphényl]éthyl}carbamate de *tert*-butyle

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **684** et **3**

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : 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

Intermédiaire 718 :

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

15 Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de l'intermédiaire *tert*-butylcarbamate de **714** et **125**

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 8,45 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (t et 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 large, 9H), 1,30 (d, 3H), 0,98 (d, 6H)

20 **IR (cm^{-1})** : 3354, 1704, 1662, 1264, 1161, 813, 759

Intermédiaire 728 :

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

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **726** et **125**

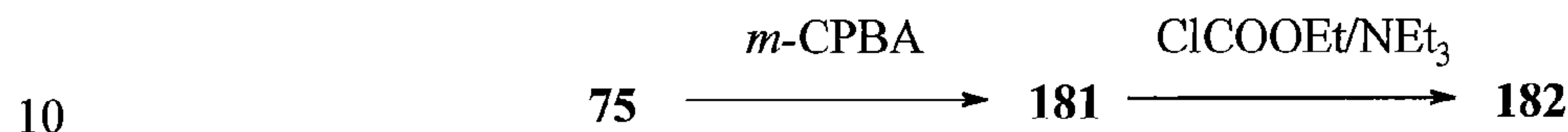
25 **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8,46 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,90 (dl, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,66 (dl, 1H), 7,51 (dl, 1H, NH), 7,45-7,30 (m, 6H), 5,21 (dd, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,58 (quad, 2H), 1,48 (t, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm^{-1}) : 3350, 1679, 1657, 1619

-165-

Intermédiaire 757 :**[(1*R*)-1-{4-[(8-chloroisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}éthyl]carbamate de *tert*-butyle**Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **5** et **755**

5 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) : 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)

IR (cm⁻¹) : 3378, 1674, 1669, 1245, 1168, 1062, 836**Intermédiaire 182 :**Obtenu en deux étapes à partir de l'intermédiaire **75****Intermédiaire 181 :****(1-{3-chloro-4-[(2-oxydoisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}éthyl)carbamate de *tert*-butyle**

15 L'intermédiaire **75**, traité selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **123**, a été transformé en **181**.

MS (DEI 70 eV) = 426,1**Intermédiaire 182 :****(1-{3-chloro-4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}éthyl)carbamate de *tert*-butyle**

20 A une solution de l'intermédiaire **181** (1,1 g, 2,57 mmol) dans l'éthanol (680 mL), à température ambiante sont ajoutés successivement du chloroformate d'éthyle (0,9 mL) puis après 5 minutes de la NEt₃ (1,9 mL). Le milieu réactionnel est agité 10 minutes à température ambiante, puis du chloroformate d'éthyle (0,9 mL) est ajouté à nouveau. Après 10 minutes d'agitation à température ambiante le mélange réactionnel est concentré

25 sous vide. Le résidu repris par de l'eau est extrait en présence de chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée. Par chromatographie sur silice (éluant CH₂Cl₂/AcOEt 100/0 à 90/10) l'intermédiaire **182** est obtenu (0,5 g)

-166-

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : 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 large, 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

- 5 Cette procédure a été appliquée pour préparé l'intermédiaire **191** issu de l'intermédiaire **189** :

Intermédiaire 191 :

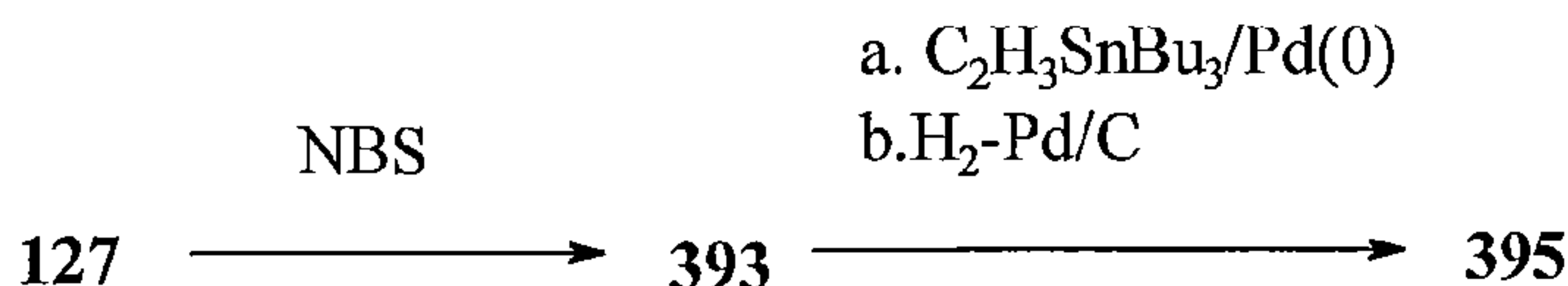
(2-{3-chloro-4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}propan-2-yl)carbamate de *tert*-butyle

- 10 **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8,48 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,78 (d large, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (s large, 1H), 7,45 (d large, 1H), 7,36 (s large, 1H), 4,57 (quad, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,46 (t, 3H), 1,35 (s large, 9H)

IR (cm^{-1}) : 3350, 1698, 1666, 1243-1159

Intermédiaire 395 :

- 15 Obtenu en trois étapes à partir de l'intermédiaire **127**



Intermédiaire 393 :

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

- 20 A une solution de l'intermédiaire **127** (2,7 g, 5,9 mmoles) dans le DMF (65 mL) est ajouté de du-N-bromosuccinimide (1 g, 6 mmoles). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures. Le mélange est repris par de l'AcOEt et de l'eau, la phase organique est lavée par une aqueuse saturée en NaCl, séchée sur MgSO_4 et concentrée. Par chromatographie sur silice (éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 100/0 à 95/5)
- 25 l'intermédiaire **393** est obtenu sous forme d'un solide amorphe (1,35 g).

-167-

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8,43 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,52 (d large, 1H), 7,16 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,56 (quad, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,37 (s large, 9H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm^{-1}) : 3346, 1708, 1678

5 **Intermédiaire 395 :**

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

Etape 1 :

10 A une solution dégazée par N_2 , de l'intermédiaire **393** (1,6 g) dans le DMF (33 mL) sont ajoutés du vinyl-tributyl-étain (0,89 mL) et du $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (56 mg). Le mélange est chauffé à 100°C pendant 5 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est traité par une solution de aqueuse KF à 10%, les sels sont filtrés et le filtrat est extrait par de l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 et concentrée sous vide. Le produit attendu est
15 d'un solide amorphe (0,9 g).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : 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 large, 9H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm^{-1}) : 3344, 1710, 1673, 1631

20 Etape 2 :

Une solution de l'intermédiaire obtenu à l'étape 1 ci-dessus (0,94 g, 1,95 mmoles) dans de l'éthanol (90 mL) est hydrogénée à pression atmosphérique d' H_2 et à température ambiante en présence de Pd/C 10% (0,2 g) pendant 24 heures. Une nouvelle charge de Pd/C à 10% est ajoutée et le mélange est hydrogéné 24 heures supplémentaires, le catalyseur est alors
25 filtré et le filtrat concentré sous vide. Par chromatographie sur silice (éluant CH_2Cl_2 /cyclohexane 20/80 à 100/0 puis CH_2Cl_2 /AcOEt 95/5) l'intermédiaire **395** est obtenu sous forme d'un solide amorphe (0,5 g).

-168-

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 8,45 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,50 (d large, 1H), 7,20 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 2,65 (quad, 2H), 1,50 (t, 3H), 1,35 (s large, 9H), 1,32 (d, 3H), 1,20 t, 3H)

IR (cm^{-1}) : 3340, 1678

5 L'intermédiaire **433** a été obtenu par chloration (au *N*-chlorosuccinimide) de l'intermédiaire **170** ou (1-{4-[(4-chloro-1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorophényl}éthyl)carbamate de *tert*-butyle.

Intermédiaire 433 :

(1-{4-[(4-chloro-1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorophényl}éthyl)

10 **carbamate de *tert*-butyle**

A une solution de **170** (1 g, 2,19 mmol) dans CH_3CN (30 mL) est ajouté du *N*-chlorosuccinimide (0,3 g, 2,3 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 24 heures, puis le solvant est évaporé sous vide. Le résidu repris par de l'AcOEt est lavé par de l'eau, la phase organique est séchée sur MgSO_4 et concentrée. Par chromatographie sur silice (éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 98/2) l'intermédiaire **433** est obtenu sous forme d'un solide amorphe (0,6 g).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : 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)

20 **IR (cm^{-1})** : 3350, 1712-1680

Intermédiaire 434 :

[(1*S*)-1-{4-[(4-chloro-1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorophényl}éthyl]

carbamate de *tert*-butyle

Obtenu à partir de **165** selon le protocole décrit pour la préparation de l'intermédiaire **433**.

25 **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) : 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

-169-

Intermédiaire 688 :**{1-[3-hydroxy-4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)phényl]éthyl}carbamate de *tert*-butyle**

Obtenu en deux étapes, par traitement de l'intermédiaire **686** avec du BBr₃ dans le chlorure de méthylène, et un traitement de l'intermédiaire phénol formé **687** en présence de Boc₂O et de NEt₃

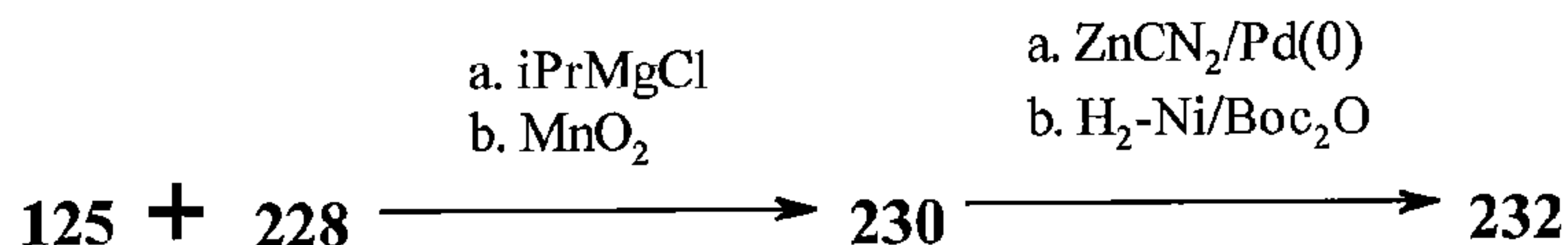
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,30, 9,50, 8,60, 8,40, 7,95, 7,90, 7,82, 7,50, 7,32, 6,97, 6,88, 4,62, 1,40, 1,35

IR (cm⁻¹) : 3330, 1699

LCMS [M+H]⁺ = 392

Intermédiaire 230 :**(4-bromo-2,5-difluorophényl)(isoquinoléin-5-yl)méthanone**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire **229** résultant du couplage de **228** et **125** selon le protocole suivant:

**Etape 1 :**

On solubilise 500 mg (1,83 mmoles) de 1,4-dibromo-2,5-difluorobenzène **228** dans 10 mL de THF anhydre. On refroidit à -50°C sous argon et on ajoute goutte à goutte 1 mL (2 mmoles, 1,1 éq.) d'une solution 2M dans le THF d'isopropyl chlorure de magnésium. La température est maintenue entre -50°C et -40°C. On laisse agiter 30 minutes à -50°C et on contrôle l'avancement de la réaction par HPLC (environ 75%). On ajoute alors, toujours à -50°C, une solution de 0,37 g (1,83 mmoles, 1 éq.) de **125** dans 3 mL de THF anhydre. On laisse remonter à -10°C. Un contrôle de la réaction par HPLC montre la formation de 68% de l'alcool désiré. On hydrolyse avec 15 mL d'HCl 1N. On extrait avec 3 fois 25 mL d'éther, la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée à sec. Le résidu obtenu cristallise dans du dichlorométhane. Le solide est alors filtré et séché pour donner 280 mg de produit attendu sous la forme d'un solide. Les jus de cristallisations sont évaporés à sec et purifiés par flash-chromatographie

-170-

sur 40 g de silice, éluant : gradient CH₂Cl₂-AcOEt : 99-1 à 90-10 pour donner 200 mg de l'intermédiaire purifié.

RMN ¹H (400/500 MHz, DMSO-d₆) : 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

Etape 2 :

L'oxydation au MnO₂ de l'intermédiaire obtenu ci-dessus conduit à l'intermédiaire **230**:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : 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

Intermédiaire 232 :

[3-fluoro-4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)benzyl]carbamate de *tert*-butyle

Obtenu à partir de **230** selon le protocole suivant:

Etape 1 :

On met en solution dans 2 mL de DMF anhydre dégazée à l'argon 220 mg (0,558 mmoles) de l'intermédiaire **230**. On ajoute à cette solution, sous argon, 11 mg (0,055 mmoles, 0,1 équ.) de CuI, 92 mg (0,558 mmoles, 1 équ.) d'iodure de potassium et 20 mg (0,11 mmole, 0,2 équ.) de phénantroline. On chauffe à 110°C pendant 18h. Un contrôle HPLC montre une conversion à 90% en dérivé iodé. On ajoute alors 36 mg (0,0558 mmoles, 1 équ.) de cyanure de potassium et on continue de chauffer à 110°C pendant 3 heures. La conversion est incomplète et il reste 20% de dérivé iodé. On rajoute 5 mg (0,077 mmoles, 0,13 équ.) de KCN. On chauffe encore 3 heures à 110°C. On refroidit le milieu réactionnel et on hydrolyse sur 10 mL d'eau. Le mélange est filtré, le solide est rincé 3 fois à l'eau. Puis on ajoute au filtrat une solution aqueuse ammoniacale à 5% et de l'acétate d'éthyle. Un solide précipite. Il est filtré, lavé avec de l'acétate d'éthyle et de l'eau. La phase acétate d'éthyle est décantée, lavée à l'eau puis par une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée pour donner 170 mg d'un résidu qui est purifié par flash-chromatographie sur 12 g de silice, éluant = CH₂Cl₂ 100% pour donner 100 mg de l'intermédiaire attendu.

-171-

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

Etape 2 :

- 5 La réduction de l'intermédiaire obtenu à l'étape 1 selon le protocole décrit pour l'intermédiaire **223** conduit à l'intermédiaire **232**

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : 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)

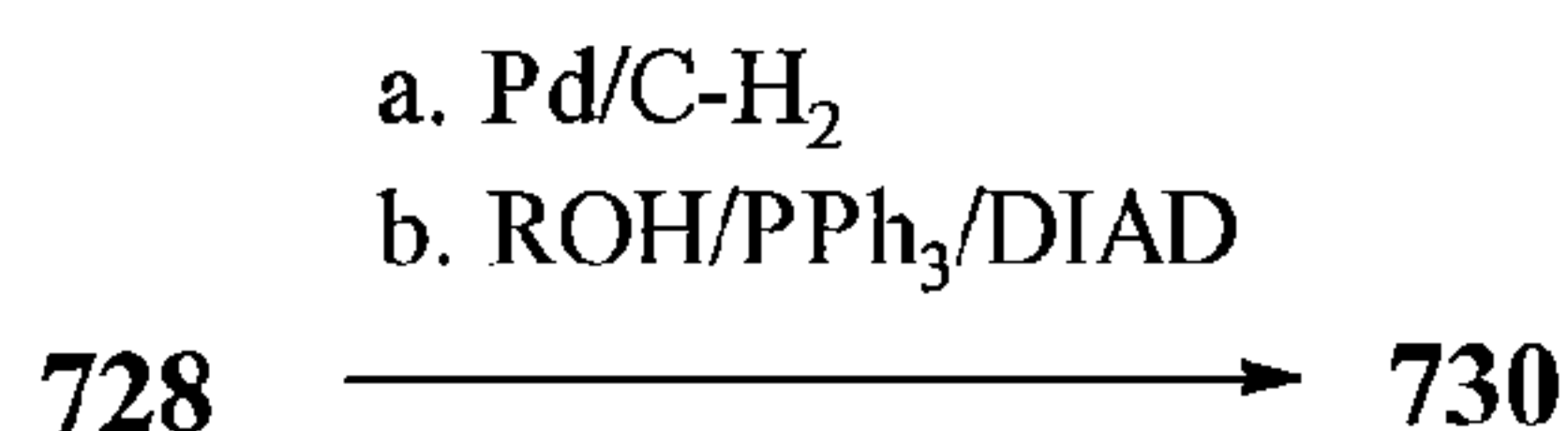
- 10 **RMN ^{19}F** : -123, -117

IR (cm^{-1}) : 3351, 1676-1662.

Intermédiaire 730 :

(1-{2-[2-(diméthylamino)éthoxy]-4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-5-fluorophényl}éthyl)carbamate de *tert*-butyle

- 15 L'intermédiaire **730** a été obtenu en deux étapes à partir de **728** :



Etape 1 :

- 20 L'intermédiaire **728** ou (1-{2-(benzyloxy)-4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-5-fluorophényl}éthyl)carbamate de *tert*-butyle a été transformé en dérivé phénolique correspondant selon les conditions décrites pour l'obtention du composé **553** (intermédiaire de **555**).

Etape 2 :

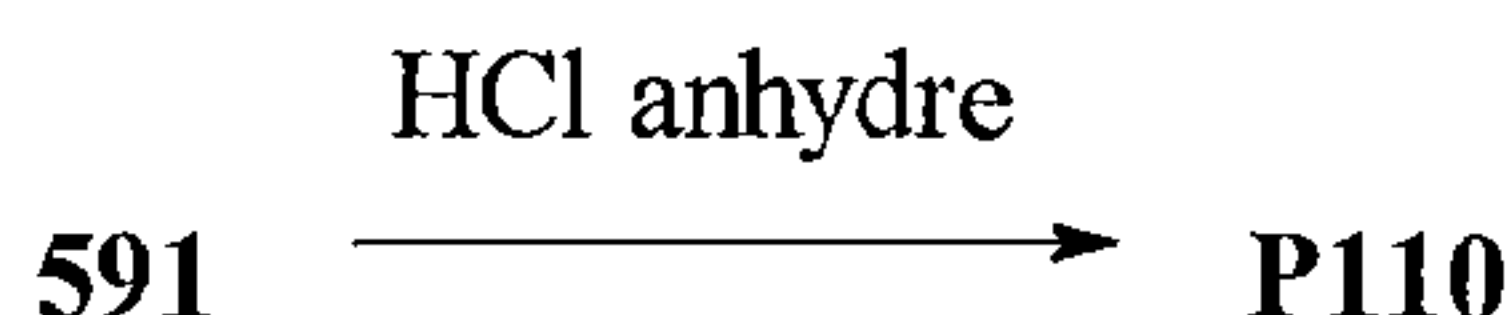
- 25 L'intermédiaire phénolique obtenu ci-dessus (1 g, 2,2 mmoles) est mis en solution dans le THF et en présence de diméthyl-éthanol-amine commerciale (0,22 mL) est traité par de la tri-phénylphosphine (0,87 g, 3,3 mmoles) et du diisopropylazodicarboxylate (0,65 mL, 3,3 mmoles). le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 3 jours. Après concentration sous vide, le résidu est chromatographié sur silice (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$

-172-

90/10), le solide obtenu est recristallisé dans du méthanol. L'intermédiaire **730** est obtenu sous forme d'un solide (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 large, 9H), 1,30 (d, 3H)
IR (cm⁻¹) : 3410, 1679, 1630, 1533, 1166

Les intermédiaires cétones obtenus par le protocole **XX** ont été déprotégés en milieu acide pour conduire aux produits finaux, tel que dans l'exemple du produit **P110**:



Produit P110 :

Chlorhydrate de [4-(1-aminoéthyl)phényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone

A une solution de l'intermédiaire **591** (2,9 g, 7,7 mmoles) dans de l'Et₂O (60 mL) est ajoutée une solution d'éther chlorhydrique 2N (30 mL). La suspension résultante est agitée à température ambiante pendant 4 jours. Le précipité collecté sur fritté est séché sous vide, le produit **P110** est obtenu sous forme d'un solide blanc (2,05 g).

Les intermédiaires cétones 1-éthoxyisoquinoléin-5-yl ont été déprotégés ensuite selon l'un des deux exemples décrits ci-dessous pour **P17** et **P68**:

Produit P17 :

Chlorhydrate de [4-(1-aminoéthyl)-2,6-difluorophényl](1-hydroxyisoquinoléin-5-yl)méthanone

Un mélange de 11,86 g (36 mmoles) de l'intermédiaire **127** dans 710 mL d'HCl 4N est chauffé à 80°C pendant 48h. Après contrôle HPLC, le milieu est refroidi à 0°C et le solide est filtré sur fritté ce qui conduit à l'obtention de 8,2 g de produit **P17** sous forme d'un solide blanc (1,1% de produit de déamination).

-173-

Produit P68 :

Méthanesulfonate de 5-{4-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-2-méthylbenzoyl}-3-méthylisoquinoléin-1(2*H*)-one

5 Une solution de l'intermédiaire **391** (0,7g, 1,58 mmol) dans un mélange 1,4-dioxane/eau (14 mL/4 mL) et de l'acide méthane sulfonique (0,51 mmol) est chauffé à 80°C pendant 24 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous vide et le résidu est repris par du CH₃CN. Le solide résultant est filtré et séché sous vide. Le produit **P68** est obtenu sous forme d'un solide.

Produit	Issu de	Nomenclature Description analytique
P1	7	Dichlorhydrate de {4-[(1<i>R</i>)-1-aminoéthyl]phényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ¹H (400 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 (t, 2H), 7,75 (d, 2H), 4,50 (m, 1H), 1,55 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3000-2000, 1650 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₈H₁₇N₂O [M+H]⁺ 277,1341, mesuré 277,1357 Pureté optique : (Colonne ADH 5µm 4,6x250mm, éluant : EtOH/triéthylamine 1000/1, détection : 265nm) : > 99%. (absence de P111)
P2	15	Chlorhydrate de {4-[(1<i>R</i>)-1-aminoéthyl]-2-méthylphényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanone 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 large, 1H), 7,48 (d large, 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 théorique pour C₁₉H₁₉N₂O [M+H]⁺ 291,1497, mesuré 291,1525 Pureté optique : (Colonne ADH 5µm 4,6x250mm, éluant : EtOH/diéthylamine 100/0,1, détection : 270nm) : > 99%.

-174-

		(absence de P121) α_D (589nm) = 7 (c = 0,004 g/mL, MeOH) à 20°C
P4	34	Dichlorhydrate de (1-amino-6-méthyl-2,3-dihydro-1H-indén-5-yl)(isoquinoléin-5-yl)méthanone 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 et 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 théorique pour $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303,1497, mesuré 303,1511
P5	42	Dichlorhydrate de [4-(1-aminoéthyl)-2-fluorophényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 9,95 (s, 1H), 9,00 (s large, 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 théorique pour $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_1\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295,1247, mesuré 295,1249
P6	51	Dichlorhydrate de [4-(1-aminoéthyl)-2,6-difluorophényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 9,70 (s, 1H) 8,90 (d, 1H) 8,80 (d et 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 théorique pour $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 313,1152, mesuré 313,1167

-175-

P8	60c	Dichlorhydrate de [4-(1-aminoéthyl)-2-fluoro-6-méthylphényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone 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 et d, 2H), 4,50 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,60 (d, 3H) IR (cm^{-1}) : 3385-1900, 1660 HRMS (ESI) : m/z théorique pour $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_1\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,1403, mesuré 309,1403
P11	75	Dichlorhydrate de [4-(1-aminoéthyl)-2-chlorophényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,90 (s et d et m, 5H), 8,80 (d, 1H), 8,70 (d, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,90 (s large, 1H), 7,70 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 1,60 (d, 3H) IR (cm^{-1}) : 3290-1910, 1663 HRMS (ESI) : m/z théorique pour $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 310,0873, mesuré 310,0859
P12	89	Dichlorhydrate de (1-amino-6-méthoxy-1-méthyl-2,3-dihydro-1H-indén-5-yl)(isoquinoléin-5-yl)méthanone 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 théorique pour $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 333,1603, mesuré 333,1616
P15	114	Dichlorhydrate de [4-(1-aminoéthyl)-2-fluoro-3-méthylphényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone 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 théorique pour $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

-176-

		309,1403, mesuré 309,1391
P16	122	Dichlorhydrate de [8-(1-aminoéthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl](isoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : 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 théorique pour C₂₀H₁₉N₂O₃ [M+H]⁺ 335,1396, mesuré 335,1392
P17	127	Chlorhydrate de [4-(1-aminoéthyl)-2,6-difluorophényl](1-hydroxyisoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,60 (s large, 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 théorique pour C₁₈H₁₅F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 329,1102, mesuré 329,1102
P18	137	Dichlorhydrate de [4-(1-aminoéthyl)-2-chloro-6-fluorophényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,80 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,85 (d large, 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 théorique pour C₁₈H₁₅ClFN₂O [M+H]⁺ 329,0857, mesuré 329,0846
P24	160	Dichlorhydrate de [4-(2-aminopropan-2-yl)-2,6-difluorophényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : 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 théorique pour C ₁₉ H ₁₇ F ₂ N ₂ O [M+H] ⁺ 327,1309, mesuré 327,129
P25	165	Chlorhydrate de {4-[(1<i>S</i>)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorophényl}(1-hydroxyisoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11,70 (s, 1H), 8,90 (s large, 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 théorique pour C ₁₈ H ₁₅ F ₂ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 329,1102, mesuré 329,1112 Pureté optique (SFC: Chiralpak ^{MC} ID 3μM 4,6x250 mm ; éluant: CO ₂ / (isopropanol/diéthylamine:100/0,5) : 65 / 35 ; détection:255nm) :>99%. (absence de P26)
P26	170	Chlorhydrate de {4-[(1<i>R</i>)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorophényl}(1-hydroxyisoquinoléin-5-yl)méthanone 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 et 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 théorique pour C ₁₈ H ₁₅ F ₂ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 329,1102, mesuré 329,1119 Pureté optique (SFC: Chiralpak ^{MC} ID 3μM 4,6x250 mm ; éluant: CO ₂ / (isopropanol/diéthylamine:100/0,5): 65 / 35 ; détection: 255nm) :>99%. (absence de P25) [P26 sous forme de méthane sulfonate α _D (589nm) = +2,48 (c = 0,01 g/mL, MeOH) à 20°C
P27	172	Chlorhydrate de 5-[4-(2-aminopropan-2-yl)-2,6-difluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one 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 et d, 3H), 7,40 (m,

-178-

		2H), 1,70 (s large, 6H) IR (cm⁻¹) : 3400-2400, 1677, 1631 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₇F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 343,1258, mesuré 343,1271
P28	176	Chlorhydrate de [4-(aminométhyl)-2,6-difluorophényl](1-hydroxyisoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,67 (s large, 1H), 8,55 (s large, 3H), 8,54 (dd, 1H), 7,88 (d large, 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 théorique pour C₁₇H₁₃F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 314,0867, mesuré 314,0865
P29	178	Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-2-fluoro-3-méthylbenzoyl]isoquinoléin-1(2H)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : 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 mesuré pour C₁₉H₁₈FN₂O₂ 324,10
P30	180	Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-2-fluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2H)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,56 (s large, 1H), 8,60 (s large, 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 théorique pour C₁₈H₁₆FN₂O₂ [M+H]⁺ 311,1196, mesuré 311,1205
P31	182	Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-2-chlorobenzoyl]isoquinoléin-1(2H)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,62 (s large, 1H), 8,58

-179-

		(s large, 3H), 8,49 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,55 (t, 1H), 7,37 (d large 1H), 7,28 (d, 1H), 4,53 (quad, 1H), 1,56 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3300-2500, 1661, 1631 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₈H₁₆ClN₂O₂ [M+H]⁺ 327,0900, mesuré 327,0902
P32	191	Chlorhydrate de 5-[4-(2-aminopropan-2-yl)-2-chlorobenzoyl]isoquinoléin-1(2H)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,63 (d, 1H), 8,82 (s large, 3H), 8,49 (d, 1H), 7,81 (s large, 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 théorique pour C₁₉H₁₈ClN₂O₂ [M+H]⁺ 341,1057, mesuré 341,1062
P33	202	Chlorhydrate de 5-{4-[(1R)-1-aminoéthyl]-2-fluoro-3-méthylbenzoyl}isoquinoléin-1(2H)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : 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 théorique pour C₁₉H₁₈FN₂O₂ [M+H]⁺ 325,1352, mesuré 325,1354. Pureté optique (Colonne ASH 5μM 4,6x250 mm ; éluant: EtOH/ heptane/diéthylamine:70/30/0,1; détection: 620nm) : >99%. (absence P36)
P34	189	Dichlorhydrate de [4-(2-aminopropan-2-yl)-2-chlorophényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,90 (s, 1H), 9,40-8,90 (m, 3H), 8,90 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,70 (d large, 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

-180-

		HRMS (ESI) : m/z théorique pour C ₁₉ H ₁₈ ClN ₂ O [M+H] ⁺ 325,1108, mesuré 325,1116
P35	213	Chlorhydrate de 5-{2,6-difluoro-4-[1-(méthylamino)éthyl]benzoyl}isoquinoléin-1(2H)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11,68 (s, 1H), 9,68 (s large, 2H), 8,54 (dd, 1H), 7,98 (d large, 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 théorique pour C ₁₉ H ₁₇ F ₂ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 343,1258, mesuré 343,1258
P36	219	Chlorhydrate de 5-{4-[(1S)-1-aminoéthyl]-2-fluoro-3-méthylbenzoyl}isoquinoléin-1(2H)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11,50 (d, 1H), 8,57 (s large, 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 théorique pour C ₁₉ H ₁₈ FN ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 325,1352, mesuré 325,1363. Pureté optique (Colonne ASH5μM 4,6x250 mm; éluant: EtOH/ heptane/ diéthylamine:70/30/0,1; détection: 620nm): >99%. (absence P36)
P37	223	Chlorhydrate de 5-[4-(aminométhyl)-2-fluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2H)-one 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 théorique pour C ₁₇ H ₁₄ FN ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 297,1093, mesuré 297,1024
P39	227	Chlorhydrate de 5-{[(1S)-1-amino-2,3-dihydro-1H-indén-

-181-

		5-yl]carbonyl}isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,50 (s, 1H), 8,55 (s large, 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 théorique pour C₁₉H₁₇N₂O₂ [M+H]⁺ 305,1290, mesuré 305,1311. Pureté optique (Colonne ASH 5μM 4,6x250 mm ; éluant: heptane/propanol/diéthylamine:70/30/0,1; détection: 270nm) : >99%.
P40	232	Chlorhydrate de 5-[4-(aminométhyl)-2,5-difluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,60 (s, 1H), 8,60 (s large, 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 théorique pour C₁₇H₁₃F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 315,0945, mesuré 315,0934
P42	247	Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-2-fluoro-3-méthoxybenzoyl]isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 12,60 (s, 1H), 8,65 (s large, 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 théorique pour C₁₉H₁₈FN₂O₃ [M+H]⁺ 341,1031, mesuré 341,1318
P43	257	Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-2,3-diméthylbenzoyl]isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,58 (d large, 1H), 8,57 (m, 3H), 8,46 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,34 (dd,

-182-

		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 théorique pour C₂₀H₂₁N₂O₂ [M+H]⁺ 321,1603, mesuré 321,1594
P47	273	Chlorhydrate de 5-{4-[(1R)-1-aminoéthyl]-2-méthylbenzoyl}isoquinoléin-1(2H)-one 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 (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 théorique pour C₁₉H₁₉N₂O₂ [M+H]⁺ 307,1441, mesuré 307,1455 m/z théorique pour C₁₉H₁₆NO₂ [M+H-NH₃]⁺ 290,1176, mesuré 290,1175 Pureté optique : (Colonne AD 5μm 4,6x250mm, éluant : EtOH/Heptane /Diéthylamine 40/60/0,1, détection : 255nm) : > 99%, (absence de P52) α_D (589nm) = 5,7 (c = 0,01 g/mL, MeOH) à 20°C
P51	312	Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-3-éthoxy-2-fluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2H)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : 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 théorique pour C₂₀H₂₀FN₂O₃ [M+H]⁺ 355,1489, mesuré 355,1489
P52	315	Chlorhydrate de 5-{4-[(1S)-1-aminoéthyl]-2-méthylbenzoyl}isoquinoléin-1(2H)-one 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) IR (cm⁻¹) : 3200-2340, 1652, 1615 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₉N₂O₂ [M+H]⁺ 307,1447, mesuré 307,1455. Pureté optique : (Colonne AD 5µm 4,6x250mm, éluant : EtOH/Heptane /Diéthylamine 40/60/0,1, détection : 255nm) : > 99%. (absence de P47)
P61	351	Chlorhydrate de 5-({8-[(1<i>R</i>)-1-aminoéthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl}carbonyl)isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,50 (s large, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,38 (s large, 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) IR (cm⁻¹) : 3211, 3100-2500, 1669, 1219, 1076, 777 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₁₉N₂O₄ [M+H]⁺ 351,1345, mesuré 351,1341 Pureté optique (SFC: Chiralpak^{MC} IA 3µM 4,6x250 mm ; éluant: CO₂/ (éthanol/butylamine:100/0,5) : 70 / 30 ; détection: 260nm) :>99%. (absence de P64) α_D (589nm) = -15,1 (c = 0,009 g/mL, MeOH) à 20°C
P64	373	Chlorhydrate de 5-({8-[(1<i>S</i>)-1-aminoéthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl}carbonyl)isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one 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 large 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) IR (cm⁻¹) : 3221, 3200-2300, 1669 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₁₉N₂O₄ [M+H]⁺ 351,1345, mesuré 351,1353.

		m/z théorique pour $C_{20}H_{19}N_2O_4$ $[M+H]^+$ 351,1345, mesuré 351,1353. Pureté optique (SFC: Chiralpak^{MC} IA 3μM 4,6x250 mm ; éluant: CO₂/ (éthanol/butylamine:100/0,5) : 70 / 30 ; détection: 260nm) : >99%. (absence de P61) α_D (589nm) = 15,41 (c = 1, DMSO) à 20°C
P68	391	Méthanesulfonate de 5-{4-[(1<i>R</i>)-1-aminoéthyl]-2-méthylbenzoyl}-3-méthylisoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8,40 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (s large, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 6,80 (s large, 1H), 4,50 (m, 1H), 2,40-2,20 (3s, 9H), 1,50 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3400-2450, 1684, 1637, 1600, 1550, 1315, 1239, 1149, 825-681 HRMS (ESI) : m/z théorique pour $C_{20}H_{21}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 321,1603, mesuré 321,1591 m/z théorique pour $C_{40}H_{41}N_4O_4$ $[2M+H]^+$ 641,3128, mesuré 641,3080 m/z théorique pour $C_{40}H_{40}N_4NaO_4$ $[2M+Na]^+$ 663,2947, mesuré 663,2919 Pureté optique (électrophorèse capillaire : CE standard, tampon phosphate/Cyclodextrine HS α, détection 210nm) : >99%.
P74	408	Chlorhydrate de 5-{4-[(1<i>S</i>)-1-aminoéthyl]-2-méthylbenzoyl}-4-méthylisoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,62 (d, 1H), 8,61 (s large, 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) IR (cm⁻¹) : 3200-2000, 1677, 1645 HRMS (ESI) : m/z théorique pour $C_{20}H_{21}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 321,1603, mesuré 321,1579.

-185-

		m/z mesuré pour C₂₀H₂₀N₂O₂ [M]⁺ 320,20. Pureté optique (SFC: Whelk (S,S) 5μM 4,6x250 mm ; éluant: CO₂/ (éthanol/butylamine:100/0,5) : 75 / 25 ; détection: 255nm) :>99%. (absence de P87)
P87	462	Chlorhydrate de 5-{4-[(1<i>R</i>)-1-aminoéthyl]-2-méthylbenzoyl}-4-méthylisoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,40 (s large, 1H), 8,45 (s large, 3H), 8,45 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,40 (2m, 2H), 7,06 (s large, 1H), 4,42 (quad, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,50 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3000-2500, 1677, 1645 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₂₁N₂O₂ [M+H]⁺ 321,1603, mesuré 321,1589, Pureté optique (SFC: Whelk (S,S) 5μM 4,6x250 mm ; éluant: CO₂/ (éthanol/butylamine:100/0,5) : 75 / 25 ; détection: 255nm) :>99%. (absence de P74)
P102	542	Chlorhydrate de 5-{4-[(1<i>R</i>)-1-aminoéthyl]-2-fluoro-6-méthoxybenzoyl}isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one 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) IR (cm⁻¹) : 3300-2000, 1674, 1648, 1617 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₈FN₂O₃ [M+H]⁺ 341,1301, mesuré 341,1292.
P110	591	Dichlorhydrate de [4-(1-aminoéthyl)phényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone 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)

-186-

		IR (cm⁻¹) : 3000-2500, 2051, 1665-1645, 1604, 819-746 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₈H₁₆N₂O [M+H]⁺ 277,1341, mesuré 277,1356 m/z théorique pour C₁₈H₁₇N₂O [M+H-NH₃]⁺ 260,1075, mesuré 260,1078
P111	596	Dichlorhydrate de {4-[(1S)-1-aminoéthyl]phényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanone 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) IR (cm⁻¹) : 3000-2000, 1650 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₈H₁₇N₂O [M+H]⁺ 277,1341, mesuré 277,1353 Pureté optique : (Colonne ADH 5μm 4,6x250mm, éluant : EtOH/ triéthylamine 1000/1, détection : 265nm) : > 99%. (absence de P1)
P112	603	Dichlorhydrate de [4-(2-aminopropan-2-yl)phényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone 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) IR (cm⁻¹) : 2800, 1651 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₉N₂O [M+H]⁺ 291,1497, mesuré 291,1514
P113	610	Dichlorhydrate de [4-(1-aminocyclobutyl)phényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone 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) IR (cm⁻¹) : 3000-2500, 1650 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₁₉N₂O [M+H]⁺ 303,1497, mesuré 303,1528

-187-

P114	617	Dichlorhydrate de [(1<i>R</i>)-1-amino-2,3-dihydro-1<i>H</i>-indén-5-yl](isoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,90 (s, 1H), 8,90 (s large, 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) IR (cm⁻¹) : 2484-2077, 2077-1955-1866, 1662-1651, 1607, 820-754 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₇N₂O [M+H]⁺ 289,1341, mesuré 289,1348 Pureté optique (électrophorèse capillaire : CE standard, tampon phosphate/Cyclodextrine HS α, détection 210nm) : >99%. (absence de P115)
P115	619	Dichlorhydrate de [(1<i>S</i>)-1-amino-2,3-dihydro-1<i>H</i>-indén-5-yl](isoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,85 (s, 1H), 8,80 (s large, 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) IR (cm⁻¹) : 2725-2150, 2076, 1957, 1866, 1664, 1651, 1606-1590 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₇N₂O [M+H]⁺ 289,1341, mesuré 289,1364 Pureté optique (électrophorèse capillaire : CE standard, tampon phosphate/Cyclodextrine HS α, détection 210nm) : >99%. (absence de P114) α_D (589nm) = -12,83 (c = 0,013 g/mL, MeOH) à 20°C

-188-

P116	625	Dichlorhydrate de [4-(4-aminotétrahydro-2H-pyran-4-yl)phényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,80 (s, 1H), 8,95-8,75 (m large, 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) IR (cm⁻¹) : 3700-3200, 3300-1800, 1659 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₁H₂₁N₂O₂ [M+H]⁺ 333.1603, mesuré 333,2
P117	635	Dichlorhydrate de (1-amino-1-méthyl-2,3-dihydro-1H-indén-5-yl)(isoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,90 (s, 1H), 8,88 (s large, 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) IR (cm⁻¹) : 3200-2000, 1659 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₁₉N₂O [M+H]⁺ 303,1497, mesuré 303,1511
P118	637	Chlorhydrate de {4-[(1S)-1-aminoéthyl]-2-méthylphényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanone 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 large, 1H), 7,48 (d large, 1H), 7,42 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,56 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3468, 3000-2000, 1657 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₉N₂O [M+H]⁺ 291,1497, mesuré 291,1521 Pureté optique : (Colonne ADH 5μm 4,6x250mm, éluant : EtOH/diéthylamine 100/0,1, détection : 270nm) : > 99%. (absence de P2)
P120	647	Dichlorhydrate de (1-amino-6-méthoxy-2,3-dihydro-1H-indén-5-yl)(isoquinoléin-5-yl)méthanone

-189-

		RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,70 (s large, 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) IR (cm⁻¹) : 3600-3300, 3100-2000, 1647 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₁₉N₂O₂ [M+H]⁺ 319,1447, mesuré 319,1432
P126	688	Dichlorhydrate de [4-(1-aminoéthyl)-2-hydroxyphényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone 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(fin), 1H), 4,41 (m, 1H), 1,53 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3600-2000, 1630 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₈H₁₇N₂O₂ [M+H]⁺ 293,1290, mesuré 293,1284
P132	718	Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-2-fluoro-3-(2-méthylpropoxy)benzoyl]isoquinoléin-1(2H)-one 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) IR (cm⁻¹) : 3220-2450, 1664, 1628 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₂H₂₄FN₂O₃ [M+H]⁺ 383,1771, mesuré 383,1760
P141	757	Dichlorhydrate de {4-[(1R)-1-aminoéthyl]phényl}(8-chloroisoquinoléin-5-yl)-1(2H)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.76 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,68 (s large, 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) IR (cm⁻¹) : 3200-2000, 1655-1643 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₈H₁₅ClN₂O [M+H]⁺

-190-

		311.095, mesuré 311.093
--	--	-------------------------

Les produits **P9**, **P10**, **P22** et **P23** ont été obtenus par séparation des produits racémiques correspondants :

5 Le produit **P6** sous forme de base libre (3,4 g) a été chromatographié par chromatographie haute pression sur support chiral (Colonne OD, éluant CH₃CN, détection : 255nm) pour donner après salification les produits **P9** et **P10**.

Produit	Issu de	Nomenclature Description analytique
P9	P6	Dichlorhydrate de {4-[(1<i>R</i>)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorophényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ¹H (300MHz ; DMSO-d₆) : δ 9,79 (s, 1H); 8,90 (d, 1H); 8,85 (s large, 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 calculé pour C₁₈H₁₄F₂N₂O [M+H]⁺; 313,1152 trouvé 313,1140 Pureté optique : (Colonne Kromasil^{MC} Cellucoat 4,6x250mm, éluant : Heptane/EtOH/diéthylamine 70/30/0,1, détection : 252nm) : > 99%. (absence de P10) α_D (589nm) = 2,49 (c = 0,008 g/mL, MeOH) à 20°C
P10	P6	Dichlorhydrate de {4-[(1<i>S</i>)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorophényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ¹H (300MHz ; DMSO-d₆) : δ 9,79 (s, 1H); 8,90 (d, 1H); 8,85 (s large, 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 calculé pour C₁₈H₁₄F₂N₂O [M+H]⁺; 313,1152 trouvé 313,1141 Pureté optique : (Colonne Kromasil^{MC} Cellucoat 4,6x250mm, éluant : Heptane/EtOH/diéthylamine 70/30/0,1, détection : 252nm) : > 99%. (absence de P9) α_D (589nm) = -2,2 (c = 0,008 g/mL, CHCl₃) à 20°C

-192-

Le produit **P11** sous forme de base libre (1,8 g) a été chromatographié par chromatographie haute pression sur support chiral (Colonne AD, éluant MeOH, détection : 295nm) pour donner après salification les produits **P22** et **P23**.

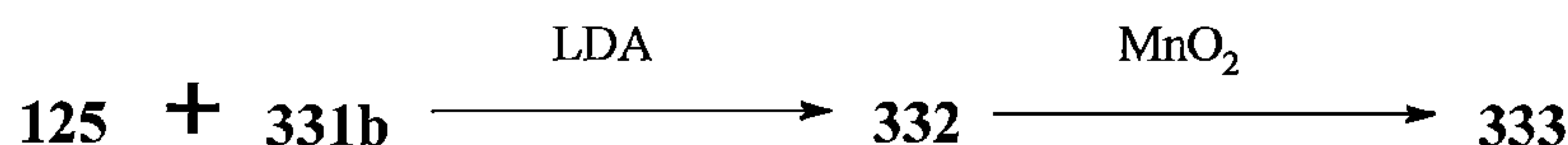
Produit	Issu de	Nomenclature Description analytique
P22	P11	Dichlorhydrate de {4-[(1<i>S</i>)-1-aminoéthyl]-2-chlorophényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ¹H (400MHz ; DMSO-d₆): δ 9,90 (s, 1H); 9,90 (d et m, 4H); 8,80 (d, 1H); 8,70 (d, 2H); 8,10 (d, 1H); 8,00 (t, 1H); 7,90 (s large, 1H); 7,70 (m, 2H); 4,55 (m, 1H); 1,60 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3000-2500, 1661 MS (DEI 70 eV) : m/z mesuré pour C₁₈H₁₅Cl₁F₁N₂O 310,1 Pureté optique : (Colonne ADH 5μm 4,6x250mm, éluant : EtOH/Heptane /Diéthylamine 70/30/0,1, détection : 235nm) : > 99%. (absence de P23)
P23	P11	Dichlorhydrate de {4-[(1<i>R</i>)-1-aminoéthyl]-2-chlorophényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ¹H (400MHz ; DMSO-d₆): δ 9,90 (s, 1H); 9,90 (d et m, 4H); 8,80 (d, 1H); 8,70 (d, 2H); 8,10 (d, 1H); 8,00 (t, 1H); 7,90 (s large, 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 mesuré pour C₁₈H₁₅Cl₁F₁N₂O 310,1 Pureté optique : (Colonne ADH 5μm 4,6x250mm, éluant : EtOH/Heptane /Diéthylamine 70/30/0,1, détection : 235nm) : > 99%. (absence de P22)

-193-

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

Les composés de formule (I) pour lesquels X représente -C(=O)- peuvent aussi être préparés par réaction de couplage *via* ortho-méallation dirigée selon l'exemple de la

5 synthèse de l'intermédiaire **333** ci dessous :



Intermédiaire 332 :

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

10 A une solution de l'intermédiaire **331b** (35 g, 137 mmol) dans le THF (700 mL) refroidie à -78°C sous atmosphère d'azote, est ajoutée une solution de LDA 2N dans l'heptane/THF/éthylbenzène (170 mL, 342 mmol) en maintenant une température inférieure à -75°C. Le mélange réactionnel est agité à -78°C pendant 30 minutes puis une

15 solution de l'intermédiaire **125** (28,8 g, 143 mmol) dans du THF (330 mL) est ajoutée en 1 heure en maintenant une température inférieure à -75°C. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes. Le milieu réactionnel est hydrolysé avec de l'eau puis laissé remonter à température ambiante. Le THF est éliminé sous pression réduite. La phase aqueuse est extraite avec 2 x 350 mL d'AcOEt puis les phases organiques sont rassemblées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur silice (éluant =

20 CH₂Cl₂/AcOEt : 70/30). L'intermédiaire **332** (56,3 g) est obtenu sous la forme d'un solide jaunâtre.

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 large, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,53 (quad, 2H), 1,42 (t, 3H), 1,38-1,22 (m, 12H), 1,35 (d, 3H).

25 **RMN ¹⁹F**: -119, -115

IR (cm⁻¹) : 3331, 1689, 1572, 1161

-194-

Intermédiaire 333 :

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

L'intermédiaire 332 est transformé en intermédiaire 333 selon le protocole décrit pour l'intermédiaire 127 (**Protocole XX**).

RMN ¹H (300/400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 8,55 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,65 (quad, 1H), 7,55 (d large, 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

Cette séquence a été utilisée pour préparer les intermédiaires suivants :

Intermédiaire 236 :

***N*-{5-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl}-2-méthylpropane-2-sulfinamide**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de 234 et 125

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) : 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

Intermédiaire 262 :

***N*-{6-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-5,7-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl}-2-méthylpropane-2-sulfinamide**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de 260 et 125

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) : 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.

Intermédiaire 271 :

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

-195-

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **269** et **125**

RMN ^1H (300/400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8,47 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,70 (d large, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 4,95 (quint, 1H), 4,55 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s large, 9H), 1,35 (d, 3H)

5 **IR (cm^{-1})** : 3345, 1671, 1523

Intermédiaire 296 :

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

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **288** et **294**

10 **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8,50 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,55 (d large, 1H), 7,15 (d large, 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

Intermédiaire 305 :

15 **[(1*R*)-1-{4-[(1-éthoxy-4-méthylisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorophényl}éthyl] carbamate de *tert*-butyle**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **288** et **303**

20 **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) : 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

Intermédiaire 319 :

***N*-{5-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl}-2-méthylpropane-2-sulfinamide**

25 Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **317** et **125**

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : 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

-196-

Intermédiaire 326 :

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

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **324** et **321**

5 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) : 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

Intermédiaire 328 :

10 **[(1*S*)-1-{4-[(1-éthoxy-4-méthylisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorophényl}éthyl]carbamate de *tert*-butyle**

Obtenu à partir de **326** selon le protocole décrit pour **182**

15 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 8,53 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (d large, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,62 (d large, 1H), 7,30 (m, 2H), 4,81 (quint, 1H), 4,64 (quad, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,55 (t, 3H), 1,48 (s large, 9H), 1,41 (d, 3H)

LCMS [M+H]⁺ = 471.

Intermédiaire 336 :

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

20 Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **334** et **125**

RMN ¹H (300/400 MHz, DMSO-*d*₆) : 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

25 **Intermédiaire 339 :**

***N*-{5-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl}-2-méthylpropane-2-sulfinamide**

Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **337** et **125**

-197-

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

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

5 **Intermédiaire 345 :**

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

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

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

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

Intermédiaire 348 :

15 **{{(1*S*)-6-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-5,7-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl}carbamate de *tert*-butyle**

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

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

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

Intermédiaire 369 :

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

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

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

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

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

-198-

Intermédiaire 375 :

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

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

5 **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

10 **Intermédiaire 380 :**

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

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

15 **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 large, 9H)

IR (cm⁻¹) : 3310, 1718, 1688, 1627

Intermédiaire 389 :

20 **[1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3-fluoro-2-méthoxyphényl}éthyl]carbamate de *tert*-butyle**

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

RMN 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)

25 **IR (cm⁻¹)** : 3354, 1703, 1660

Intermédiaire 403 :

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

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

-199-

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

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

5 **Intermédiaire 406 :**

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

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

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

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

Intermédiaire 417 :

15 **{5-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl}carbamate de *tert*-butyle**

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

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

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

Intermédiaire 425 :

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

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

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

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

-200-

Intermédiaire 432 :

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

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

- 5 **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)
IR (cm⁻¹) : 3358, 1677, 1631

Intermédiaire 446 :

- 10 **(1-{6-(benzyloxy)-3-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2,4-difluorophényl}éthyl)
carbamate de *tert*-butyle**

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

- RMN 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),
15 1,45 (t, 3H), 1,30 (m, 12H)
RMN ¹⁹F : -112,5, -115,5
IR (cm⁻¹) : 3490, 1709

Intermédiaire 467 :

- 20 **(2-{3-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2,4-difluorophényl}propan-2-yl)
carbamate de *tert*-butyle**

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

- RMN 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 large, 1H), 7,22 (t, 1H), 4,58 (quad, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (m, 9H)
25 **RMN ¹⁹F** : -117,2, -116,2
IR (cm⁻¹) : 3345, 1697, 1672

Intermédiaire 480 :

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

-201-

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

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 8,56 (d, 1H), 8,19 (2d, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,72 (2m, 2H), 7,31 (t, 1H), 5,50 (d, 1H), 4,59 (quad., 2H), 4,40 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,48 (t, 3H), 1,08 (s, 9H), 0,87 (t, 3H)

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

Intermédiaire 486 :

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

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

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

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

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

Intermédiaire 494 :

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

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

20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d large, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,55 (m et quad, 3H), 1,7 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,4 (s, 9H), 0,9 (t, 3H)

Intermédiaire 501 :

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

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

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

RMN ^{19}F : -113,1

-202-

IR (cm⁻¹) : 3354, 1678, 1633

Intermédiaire 507 :

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

5 Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **505** et **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 large, 1H), 7,2 (d large, 2H), 4,6 (m, 1H), 4,58 (quad, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,4 (s large, 9H), 1,3 (m, 2H), 0.9 (t, 3H)

IR (cm⁻¹) : 3350, 1676, 1160

10 **Intermédiaire 512 :**

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

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

15 **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

Intermédiaire 523 :

20 **2-{3-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2,4-difluorophényl}pyrrolidine-1-carboxylate de *tert*-butyle**

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

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-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)

25 **IR (cm⁻¹)** : 1682, 1667

Pureté optique (SFC: Colonne ID 3μM 4,6x250 mm; CO₂ / (isopropanol/n-butylamine:100/0,5) : 75 / 25; Détection: 254nm) : > 99%.

-203-

Intermédiaire 528 :

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

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

5 **RMN ¹H** (300/400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8,50 (d large, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,87 (d large, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,77 (td, 1H), 7,57 (td, 1H), 7,38 (t, 1H), 4,64 (quint., 1H), 4,56 (quad., 2H), 1,47 (d, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,07 (s, 9H)

RMN ¹⁹F: -118

IR (cm⁻¹) : 1663, 1051, 3203

10 **Intermédiaire 552 :**

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

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

15 **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 large, 12H), 1,27 (d, 3H)

IR (cm⁻¹) : 3358, 1679

Intermédiaire 560 :

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

20

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

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 larges, 9H)

25 **IR (cm⁻¹)** : 3340, 1705, 1670, 1258, 1162

Intermédiaire 698 :

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

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

-204-

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

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

5 **Intermédiaire 704 :**

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

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

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

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

Intermédiaire 708 :

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

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

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 8,53 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,15 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,56 (quad., 2H), 3,10 (m, 2H), 1,75-0.75 (m, 11H), 1,58 (d, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (s large, 9H)

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

Intermédiaire 710 :

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

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

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

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

-205-

Intermédiaire 732 :

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

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

5 **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 large, 9H)

IR (cm⁻¹) : 3331, 1687, 1669

Intermédiaire 734 :

10 **(1-{4-[(1-éthoxy-3-méthylisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluoro-2-méthoxyphényl}éthyl)carbamate de *tert*-butyle**

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

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 8,50 (d, 1H), 8,05 (s et d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,50 (t, 3H),
15 1,40 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)

RMN ¹⁹F: -118, -129

IR (cm⁻¹) : 3259, 1697-1663

Intermédiaire 741 :

20 **[1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3-fluoro-2-méthoxyphényl}éthyl]carbamate de *tert*-butyle**

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

RMN 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)

25 **IR (cm⁻¹)** : 3410, 1709, 1665, 1616, 1570, 1265, 1160, 813, 757

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

-206-

Intermédiaire 546 :

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

L'intermédiaire **546** a été obtenu par réaction de substitution nucléophile (MeONa/DMF) à partir de l'intermédiaire **271**: On met en solution 4,8 g (10,5 mmol) de l'intermédiaire **271** dans 150 mL de DMF sous courant d'azote. On ajoute en une seule fois 1,5 g (27,75 mmol, 2,6 éq.) de méthylate de sodium en poudre. On agite à température ambiante la nuit. Un contrôle HPLC après 16h à température ambiante ne montre que 40% de produit formé. On rajoute 1,5 g (27,75 mmol, 2,6 éq.) de méthylate de sodium en poudre et on laisse agiter 6 heures supplémentaires. On hydrolyse par ajout d'eau glacée. On extrait avec 3 fois 250 mL d'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur MgSO₄, puis filtrée et évaporée à sec. On obtient 18 g d'une huile contenant encore de la DMF. Le résidu est repris dans 200 mL d'eau, extrait par 5 fois 200 mL d'éther. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée à sec. On obtient 4,89 g d'une huile orangée qui est purifiée par flash-chromatographie sur silice, (éluant : gradient CH₂Cl₂-AcOEt : 99-1 à 90-10) pour donner 1,55 g de l'intermédiaire **546** sous la forme d'une meringue jaune et 1,6 g de fractions impures.

RMN 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

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

Intermédiaire 553 :

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

Une solution de **552** (6,7 g, 12 mmol) dans un mélange éthanol/AcOEt (500 mL, 1/1) est hydrogénée à pression atmosphérique d'H₂ et à 60°C en présence de Pd/C 10% (0,2 g) pendant 7 heures. Le catalyseur est filtré, la concentration du filtrat conduit à l'intermédiaire **553** sous forme d'un solide (5,7 g).

-207-

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

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

5 Intermédiaire 554 :

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

Une solution à 0°C de **553** (5,6 g, 11 mmoles) dans la pyridine (45 mL) est traitée par de l'anhydride triflique (3,36 g, 11 mmoles). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures puis à nouveau refroidi à 0°C et traité avec de l'anhydride triflique (0,2 éq.) jusqu'à conversion totale. La pyridine est évaporée sous vide, le résidu est repris par de l'eau et de l'AcOEt. La phase organique est lavée par une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO_4 puis concentrée. Par chromatographie sur silice (éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 100/0 à 95/5) l'intermédiaire **554** est obtenu sous forme d'un solide (6,2 g).

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

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

LCMS [M+H] $^+$: 604

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

Intermédiaire 448:

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

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

-208-

IR (cm⁻¹) : 3455, 1707, 1163

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

Intermédiaire 555 :

(1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluoro-2-méthylphényl}éthyl)

5 **carbamate de *tert*-butyle**

Un mélange de **554** (1 g, 1,65 mmol), de triméthyl-boroxine (0,42 g, 3,3 mmol), de K₂CO₃ (0,91 g, 6 mmol) dans le 1,4-dioxane (15 mL) dégazé par N₂ pendant 15 minutes est traité avec du Pd(PPh₃)₄ (0,38 g, 0,3 mmol). Le milieu est chauffé au reflux 1 heure. Après retour à température ambiante le solide est filtré, le filtrat est concentré sous vide.

10 Par chromatographie sur silice (éluant CH₂Cl₂/AcOEt 100/0 à 50/50) 0,7 g de l'intermédiaire **555** sont obtenus.

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 large, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,9 (quint, 1H), 4,57 (quad, 2H), 2,22 (s large, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,38-1,26 (2s larges, 9H), 1,3 (d, 3H)

15 **IR (cm⁻¹)**: 3369, 1682-1672

LCMS [M+H]⁺: 470

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

Intermédiaire 561 :

(1-{2-éthényl-4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorophényl}éthyl)

20 **carbamate de *tert*-butyle**

A une solution dégazée par N₂, de l'intermédiaire **554** (1 g) dans du 1,4-dioxane (20 mL) sont ajoutés du vinyl-tributyl-étain (0,58 g) et du Pd(PPh₃)₄ (50 mg) et du LiCl (0,2 g). Le mélange est chauffé à 100°C pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est traité par une solution aqueuse de KF à 10%, les sels sont filtrés et le filtrat est
25 extrait par de l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Par chromatographie sur silice (éluant CH₂Cl₂/AcOEt 100/0 à 90/5) l'intermédiaire **561** est obtenu sous forme d'un solide amorphe (0,7 g).

-209-

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

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

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

Intermédiaire 562:

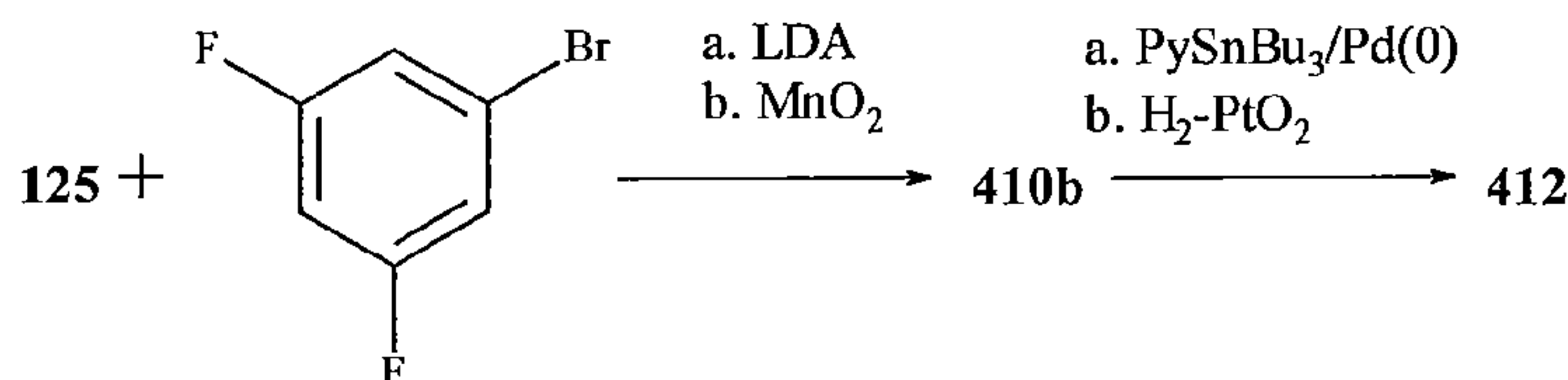
(1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2-éthyl-3,5-difluorophényl}éthyl)

carbamate de *tert*-butyle

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

LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 484

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



Intermédiaire 410b :

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

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

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

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

Intermédiaire 412 :

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

-210-

Etape 1 :

A une solution dégazée à l'azote de l'intermédiaire **410b** (1,1 g) dans du DMF anhydre (20 mL) est ajouté de la 2-(tributylstannyl)-pyridine (1 g, 2,7 mmol) et du Pd(PPh₃)₄ (500 mg, 0,43 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé à 100°C pendant 20 heures, puis il est dilué par de l'acétate d'éthyle et de l'eau. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur silice (éluant : gradient CH₂Cl₂-AcOEt : 99-1 à 85-15). L'intermédiaire attendu (700 mg) est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

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

Etape 2 :

A une solution de l'intermédiaire obtenu ci-dessus (700 mg, 1,79 mmol) dans 45 mL de méthanol sont ajoutés 0,4 mL d'une solution concentrée d'HCl à 37% et 140 mg de PtO₂. Le mélange réactionnel est hydrogéné à température ambiante et sous pression atmosphérique d'H₂ pendant 15 heures. Le catalyseur est filtré, et le filtrat est concentré sous vide. Le résidu mis en suspension dans l'eau est traité par une solution aqueuse de soude 10N et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous vide. Le produit est purifié sur Phase Strategy RP 15 μm, éluant : eau-acétonitrile-acide trifluoroacétique. Après évaporation de l'acétonitrile, la phase aqueuse est basifiée par ajout de soude 10N puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous vide. L'intermédiaire **412** (180 mg) est obtenu sous la forme d'une huile qui cristallise à température ambiante.

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

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

-211-

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

-212-

Produit	Issu de	Nomenclature Description analytique
P41	236	Chlorhydrate de 5-[(1-amino-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1<i>H</i>-indén-5-yl)carbonyl]isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one 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 et t, 2H), 7,40 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,12 (m, 1H) IR (cm⁻¹) : 1687-1671, 1629 HRMS (ESI): m/z théorique pour C₁₉H₁₅F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 341,1102, mesuré 341,1107
P44	262	Chlorhydrate de 5-[(3-amino-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1<i>H</i>-indén-5-yl)carbonyl]isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 11,70 (s, 1H), 8,65 (s large, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,40 (2d, 2H), 7,30 (d, 1H), 4,90 (dd, 1H), 3,35-3,00 (2m, 2H), 2,55-2,20 (2m, 2H) IR (cm⁻¹): 3250-2480, 1687-1672 HRMS (ESI): m/z théorique pour C₁₉H₁₅F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 341,1102, mesuré 341,1107
P46	271	Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-2,3-difluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11,60 (m, 1H), 9,00-8,50 (m, 3H), 8,50 (d large, 1H), 7,85 (d large, 1H), 7,65 (t large, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,70 (quad, 1H), 1,6 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3200-1950, 1671, 1632 HRMS (ESI): m/z théorique pour C₁₈H₁₅F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 329,1101, mesuré 329,1102
P49	296	Chlorhydrate de 5-{4-[(1<i>R</i>)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorobenzoyl}-3-méthylisoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one

-213-

		RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,80 (s, 1H), 8,75 (s, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,55 (quad, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3237-2450, 1687-1672, 1622 HRMS (ESI): m/z théorique pour C₁₉H₁₇F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 343,1258, mesuré 343,1256
P50	305	Chlorhydrate de 5-{4-[(1<i>R</i>)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorobenzoyl}-4-méthylisoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,60 (s, 1H), 8,75 (s, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,55 (quad, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3158, 3120-2432, 1676, 1633 HRMS (ESI): m/z théorique pour C₁₉H₁₇F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 343,1258, mesuré 343,1274
P53	319	Chlorhydrate de 5-[(1-amino-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1<i>H</i>-indén-5-yl)carbonyl]isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one 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) IR (cm⁻¹) : 3600-2600, 1687, 1633 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₅F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 341,1101, mesuré 341,1101 Pureté optique (SFC:colonne AD 3μM 4,6x250 mm ; éluant: CO₂ / (isopropanol/diéthylamine:100/0,5) : 70 / 30 ; détection:255nm) : >99%. (absence de P58)
P55	328	Chlorhydrate de 5-{4-[(1<i>S</i>)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorobenzoyl}-4-méthylisoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,50 (s, 1H), 8,65 (m, 3H), 8,48 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 4,55 (s large, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)

-214-

		RMN¹⁹F : -108,2 IR (cm⁻¹) : 3500-2500, 1680, 1632 MS (DEI 70 eV) : m/z 342,1
P56	333	Chlorhydrate de 5-{3-[(1<i>R</i>)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorobenzoyl}isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11,80 (s large, 1H), 8,80 (s large, 3H), 8,55 (d, 1H), 8,00 (d et dd, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (t et d, 3H), 4,62 (quad, 1H), 1,60 (d, 3H) RMN ¹⁹F : -112, -115 IR (cm⁻¹) : 3450-2480, 1668, 1619, 1589, 1273-1237 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C ₁₈ H ₁₅ F ₂ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 329,1102, mesuré 329,1115 Pureté optique (SFC:colonne ID 5μM 4,6x250 mm ; éluant: CO ₂ / (isopropanol/n-butylamine:100/0,5): 75 / 25 ; détection: 254nm) : >99%. (absence de P57) α _D (589nm) = -3,09 (c = 0,0097 g/mL, DMSO) à 20°C
P57	336	Chlorhydrate de 5-{3-[(1<i>S</i>)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorobenzoyl}isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11,80 (s large, 1H), 8,80 (s large, 3H), 8,60 (d, 1H), 8,00 (d et dd, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,50 (t et d, 3H), 4,68 (quad, 1H), 1,62 (d, 3H) RMN ¹⁹F : -111, -115 IR (cm⁻¹) : 3450-2480, 1674, 1612, 1589, 1262-1222 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C ₁₈ F ₂ H ₁₅ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 329,1102, mesuré 329,1105 Pureté optique (SFC: colonne ID 5μM 4,6x250 mm ; éluant: CO ₂ / (isopropanol/n-butylamine:100/0,5) : 75 / 25 ; détection:254nm) : >99%. (absence de P56) α _D (589nm) = 3,43 (c = 1, DMSO) à 20°C
P58	339	Chlorhydrate de 5-[(1-amino-4,6-difluoro-2,3-dihydro-

-215-

		1<i>H</i>-indén-5-yl)carbonyl]isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one 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) IR (cm⁻¹) : 3410-2390, 1675, 1632, 1600, 879-740 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₅F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 341,1101, mesuré 341,1104 Pureté optique (SFC:colonne AD 3μM 4,6x250 mm ; éluant: CO₂ / (isopropanol/ diéthylamine:100/0,5) : 70/30; détection:255nm): >99%.(absence de P53)
P59	345	Chlorhydrate de 5-{[(3<i>R</i>)-3-amino-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1<i>H</i>-indén-5-yl]carbonyl}isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one 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) IR (cm⁻¹) : 3200-2300, 1657, 1628 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₅F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 341,1102, mesuré 341,1104 Pureté optique (SFC:colonne AD-H 3μM 4,6x250 mm ; éluant: CO₂ / (méthanol/butylamine:100/0,5) : 65 / 35 ; détection: 308nm) : >99%. (absence de P60) α_D (589nm) = -27,7 (c = 0,009 g/mL, MeOH) à 20°C□

-216-

P60	348	Chlorhydrate de 5-[(3<i>S</i>)-3-amino-4,6-difluoro-2,3-dihydro-1<i>H</i>-indén-5-yl]carbonyl]isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one 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) IR (cm⁻¹) : 3200-2300, 1657, 1627 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₅F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 341,1102, mesuré 341,1101 Pureté optique (SFC: colonne AD-H 3μM 4,6x250 mm ; éluant: CO₂ / (méthanol/butylamine:100/0,5) : 65 / 35 ; détection: 308nm) : >99%. (absence de P59)
P63	369	Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-2,6-difluoro-3-méthoxybenzoyl]isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,70 (m, 1H), 8,80 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (s large, 2H), 4,70 (quad, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3410-2080, 1666, 1629, 1610, 1589, 832-702 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₇F₂N₂O₃ [M+H]⁺ 359,1207, mesuré 359,1232
P65	375	Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-2,6-difluoro-3-méthoxybenzoyl]-3-méthylisoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,70 (m, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,70 (quad, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3430-2250, 1666, 1632, 1595, 838-687 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₁₉F₂N₂O₃ [M+H]⁺ 373,1364, mesuré 373,1365
P66	380	Méthanesulfonate de 5-[4-(2-aminopropan-2-yl)-2,6-

-217-

		difluorobenzoyl]-4-méthylisoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,50 (d, 1H), 8,70-8,50 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,15 (d large, 1H), 1,95 (s large, 3H), 1,65 (s, 6H) IR (cm⁻¹) : 3300-2200, 1682, 1634, 1162, 1035 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀F₂H₁₉N₂O₂ [M+H]⁺ 357,1415, mesuré 357,1423 m/z théorique pour C₂₀F₂H₁₉N₂O₂ [M+H-NH₃]⁺ 340,1149, mesuré 340,1142
P67	389	Chlorhydrate de 5-{4-[-1-aminoéthyl]-2-fluoro-3-méthoxybenzoyl}isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one, énantiomère 1 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,57 (d, 1H), 8,55 (m, 3H), 8,47 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,67 (quad, 1H), 3,93 (d, 3H), 1,52 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3300-2500, 1665, 1627 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₈FN₂O₃ [M+H]⁺ 341,1301, mesuré 341,1297; m/z théorique pour C₁₉FH₁₈N₂O₃ [M+H-NH₃]⁺ 324,1036, mesuré 324,1014 Pureté optique (colonne AD-H 5μM 4,6x250 mm ; éluant: EtOH/ CH₃CN/butylamine:95/5/0,1) ; détection: 260nm) : >99%. α_D (589nm) = -6,99 (c = 0,01 g/mL, MeOH) à 20°C

-218-

P70	395	Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-2,6-difluorobenzoyl]-4-éthylisoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,60 (d, 1H), 8,75 (s large, 3H), 8,47 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 4,52 (s large, 1H), 2,33 (quad, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,10 (t, 3H) RMN ¹⁹F : -108,7 IR (cm⁻¹) : 3300-2000, 1676, 1631 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₁₉F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 357,1415, mesuré 357,1415
P72	403	Chlorhydrate de 5-{4-[(1<i>R</i>)-1-aminoéthyl]-2,6-difluoro-3-méthoxybenzoyl}isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,70 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,55 (m, 3H), 7,95 (dd, 1H), 7,60 (t et dd, 2H), 7,40 (m, 2H), 4,70 (quad, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,50 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3300-2300, 1687, 1649, 1630, 1589 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₇F₂N₂O₃ [M+H]⁺ 359,1207, mesuré 359,1189. Pureté optique (SFC: colonne ID 5μM 4,6x250 mm ; éluant: CO₂ / (isopropanol/butylamine:100/0,5) : 70 / 30 ; détection: 256nm) : >99%. (absence de P73)
P73	406	Chlorhydrate de 5-{4-[(1<i>S</i>)-1-aminoéthyl]-2,6-difluoro-3-méthoxybenzoyl}isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,70 (m, 1H), 8,60 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,40 (m, 2H), 4,70 (quad, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,50 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3300-2300, 1687, 1649, 1630, 1589 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₇F₂N₂O₃ [M+H]⁺ 359,1207, mesuré 359,1215. Pureté optique (colonne ID 5μM 4,6x250 mm ; éluant: CO₂/(isopropanol/ butylamine :100/0,5) : 70 / 30 ; détection:

-219-

		256nm) : >99%. (absence de P72)
P75	412	Chlorhydrate de 5-[2,6-difluoro-4-(pipéridin-2-yl)benzoyl]isoquinoléin-1(2H)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,67 (s large, 1H), 9,46 (m, 2H), 8,54 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 4,37 (dd, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,00-1,50 (m, 5H) IR (cm⁻¹) : 3200-2400, 1673, 1632 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₁H₁₉F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 369,1415, mesuré 369,1415.
P80	432	Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-3-éthyl-2,6-difluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2H)-one 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 large, 2H), 4,65 (quad, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,60 (d, 3H), 1,10 (t, 3H) IR (cm⁻¹) : 3500-2250, 1673-1624, 1594, 788-697 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₁₉F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 357,1415, mesuré 357,1396.
P81	433	Chlorhydrate de 5-{4-[(1R)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorobenzoyl}-4-chloroisoquinoléin-1(2H)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 12,10-11,60 (s large, 1H), 8,90-8,40 (s large, 3H), 8,42 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 4,50 (quad, 1H), 1,51 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3600-2400, 1671, 1648 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₈H₁₄ClF₂N₂O₂ [M+H]⁺ 363,0712, mesuré 363,0706. α_D (589nm) = 4,39 (c = 1, DMSO) à 20°C
P82	434	Chlorhydrate de 5-{4-[(1S)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorobenzoyl}-4-chloroisoquinoléin-1(2H)-one

-220-

		RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 12,10-11,60 (s large, 1H), 8,90-8,40 (s large, 3H), 8,42 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 4,50 (quad, 1H), 1,51 (d, 3H) RMN ^{19}F : -107,2 IR (cm^{-1}) : 3600-2400, 1681, 1634 HRMS (ESI) : m/z théorique pour $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363,0712, mesuré 363,0701. α_{D} (589nm) = -4,4 (c = 1, DMSO) à 20°C
P85	448	Chlorhydrate de 5-[3-(1-aminoéthyl)-2,6-difluoro-4-méthoxybenzoyl]isoquinoléin-1(2H)-one RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,60 (s large, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,29 (s large, 3H), 7,93 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,60 (quad, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,52 (d, 6H) RMN ^{19}F : -109, -115 IR (cm^{-1}) : 3200-2600, 1674, 1650, 1625, 1144, 1052, 781 HRMS (ESI) : m/z théorique pour $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359,1207, mesuré 359,1212.
P88	467	Chlorhydrate de 5-[3-(2-aminopropan-2-yl)-2,6-difluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2H)-one RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,70 (s, 1H), 8,83 (s large, 3H), 8,54 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,45 (2d, 2H), 7,40 (m, 1H), 1,70 (s, 6H) RMN ^{19}F : -109,7, -112,6 IR (cm^{-1}) : 3200-2500, 1684, 1625 HRMS (ESI) : m/z théorique pour $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 343,1258, mesuré 343,1265.
P90	480	Chlorhydrate de 5-[3-(1-aminopropyl)-2,6-difluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2H)-one RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 11,70 (s large, 1H), 8,54 (s large, 3H), 8,53 (d, 1H), 7,93 (2m, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,45

-221-

		(t, 1H), 7,42 (s, 2H), 4,39 (dd, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 0.82 (t, 3H) IR (cm⁻¹) : 3350-2500, 1675, 1630, 1026, 1006 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₇F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 343,1258, mesuré 343,1248 Pureté optique (SFC: colonne Whelk (S, S) 5μM 4,6x250 mm ; éluant: CO₂ / (isopropanol/Diéthylamine:100/0,5) : 70 / 30 ; détection: 254nm) : >99%.
P91	486	Chlorhydrate de 5-[2,6-difluoro-3-(pyrrolidin-2-yl)benzoyl]isoquinoléin-1(2H)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,70 (s large, 1H), 9,50 (s large, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,42 (m, 3H), 4,76 (dd, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,38-2,13-1,99 (m, 4H) IR (cm⁻¹) : 3250-2400, 1687, 1667, 787 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₁₇F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 355,1258, mesuré 355,1267. Pureté optique (SFC: colonne ID 5μM 4,6x250 mm ; éluant: CO₂ / (isopropanol/Diéthylamine:100/0,5) : 70 / 30 ; détection: 255nm) : >99%. (absence de P99)
P92	494	Chlorhydrate de 5-{4-[(1R)-1-aminopropyl]-2,6-difluorobenzoyl}isoquinoléin-1(2H)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,80 (s large, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,40 (m, 2H), 4,30 (dd, 1H), 2,05-1,85 (m, 2H), 0.85 (t, 3H) IR (cm⁻¹) : 3300-2100, 1670, 1624 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₇F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 343,1258, mesuré 343,1248.
P93	501	Chlorhydrate de 5-[4-(1-amino-2-méthylpropyl)-2,6-difluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2H)-one RMN ¹H (300-500 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,67 (s large, 1H),

-222-

		8,61 (s large, 3H), 8,54 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,39 (s, 2H), 4,13 (d, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,06-0.81 (d, 6H) IR (cm⁻¹) : 3500-2500, 1626, 1524, 1480 RMN ¹⁹F : -111,3 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₁₉F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 357,1415, mesuré 357,1409.
P94	507	Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminobutyl)-2,6-difluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2H)-one 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) IR (cm⁻¹) : 3200, 2800, 1632 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₁₉F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 357,1415, mesuré 357,1422.
P95	512	Chlorhydrate de 5-[4-(1-amino-3-méthylbutyl)-2,6-difluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2H)-one 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) IR (cm⁻¹) : 3165, 2870, 1658, 1216 HRMS (ESI): m/z théorique pour C₂₁H₂₁F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 371,1571, mesuré 371,1576.
P99	523	Chlorhydrate de 5-[2,6-difluoro-3-(pyrrolidin-2-yl)benzoyl]isoquinoléin-1(2H)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,69 (d, 1H), 9,64 (m, 2H), 8,55 (d large, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,5-7,35 (m, 3H), 4,8 (dd, 1H), 3,3 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,2-2,05 (2m, 2H), 2,00 (m, 1H) IR (cm⁻¹) : 3300-2000, 1686, 1666 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₁₇F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 355,1258, mesuré 355,1266.

-223-

		Pureté optique (SFC: colonne ID 5μM 4,6x250 mm ; éluant: CO₂ / (isopropanol/Diéthylamine:100/0,5) : 70 / 30 ; détection: 255nm) : >99%. (absence de P91)
P100	528	Chlorhydrate de 5-[3-(1-aminoéthyl)-2-fluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2H)-one 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) IR (cm⁻¹) : 3167, 3000-2000, 1664, 1630 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₈H₁₆FN₂O₂ [M+H]⁺ 311,1196, mesuré 311,1195. Pureté optique (SFC: colonne ID 3μM 4,6x250 mm ; éluant: CO₂ / (isopropanol/Diéthylamine:100/0,5) : 70 / 30 ; détection: 253nm) : >99%. (absence de P108)
P104	546	Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-3-fluoro-2-méthoxybenzoyl]isoquinoléin-1(2H)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,57 (m, 1H), 8,59 (s large, 3H), 8,46 (d large, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,68 (quad, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,57 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3650-2400, 1678, 1651, 783, 752 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₈FN₂O₃ [M+H]⁺ 341,1301, mesuré 341,1292
P105	555	Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-2,6-difluoro-3-méthylbenzoyl]isoquinoléin-1(2H)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,67 (s large, 1H), 8,62 (s large, 3H), 8,53 (dd, 1H), 7,88 (d large, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 4,69 (quad, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,53 (d, 3H). IR (cm⁻¹) : 3350-2000, 1672, 1626 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₇F₂N₂O₂ [M+H]⁺

-224-

		343,1253, mesuré 343,1244
P106	560	Chlorhydrate de 5-[3-(1-aminoéthyl)-2,6-difluoro-4-méthylbenzoyl]isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one 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). IR (cm⁻¹) : 2859, 1622, 789-747-709 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₇F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 343,1253, mesuré 343,1246
P107	562	Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-3-éthyl-2,6-difluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,68 (s large, 1H), 8,59 (s large, 3H), 8,54 (d large, 1H), 7,88 (d large, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 4,67 (quad, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,13 (t, 3H) IR (cm⁻¹) : 3200-2500, 1674, 789 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₁₉F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 357,1409, mesuré 357,1403.
P128	698	Chlorhydrate de 5-{4-[amino(3-méthoxyphényl)méthyl]-2,6-difluorobenzoyl}isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,65 (s large, 1H), 9,30 (s large, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,80 (s, 3H) IR (cm⁻¹) : 3300-2400, 1661, 1627-1591, 1259, 783 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₄H₁₉F₂N₂O₃ [M+H]⁺ 421,1364, mesuré 421,1346
P129	704	Chlorhydrate de 5-[4-(1-amino-2-cyclohexyléthyl)-2,6-difluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,70 (s large, 1H), 8,75 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 1,95-0,85 (3m, 13H)

-225-

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

-226-

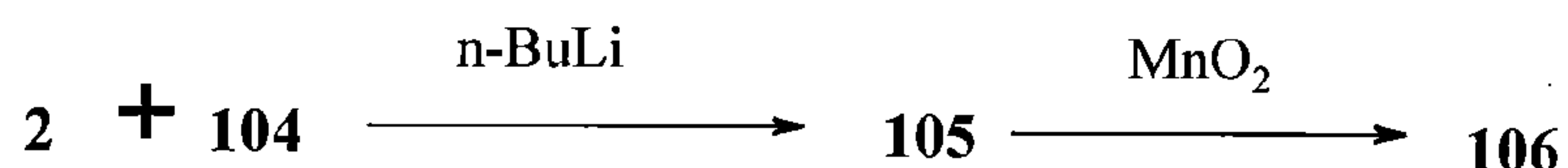
P133	730	Chlorhydrate de 5-{4-(1-aminoéthyl)-5-[2-(diméthylamino)éthoxy]-2-fluorobenzoyl}isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) : δ 11,70 (m, 1H), 10,80 (m, 1H), 8,60 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,00 (t, 1H), 5,00 (quad, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,85 (s large, 6H), 1,55 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3367, 2800-2300, 1655, 1627, 1481 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₂H₂₅FN₃O₃ [M+H]⁺ 398,1880, mesuré 398,1881
P134	732	Méthanesulfonate de 5-[4-(2-aminopropan-2-yl)-2,6-difluorobenzoyl]-3-méthylisoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) : δ 11,80-11,60 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,50-8,30 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 2,30 (s large, 3H), 1,70 (s, 6H) IR (cm⁻¹) : 3300-2000, 1675, 1632, 1176 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₁₉F₂N₂O₂ [M+H]⁺ 357,1415, mesuré 357,1412
P135	734	Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-2,6-difluoro-3-méthoxybenzoyl]-3-méthylisoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) : δ 11,70 (m, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,70 (quad, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3430-2250, 1666, 1632, 1595, 838-687 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₁₉F₂N₂O₃ [M+H]⁺ 373,1364, mesuré 373,1365
P137	741	Chlorhydrate de 5-{4-[-1-aminoéthyl]-2-fluoro-3-méthoxybenzoyl}isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one, énantiomère 2 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) : δ 11,60 (d, 1H), 8,70 (s large, 3H), 8,45 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,45 (dd,

-227-

		1H), 7,42 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,68 (quad, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3300-2200, 1664, 1621 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉FH₁₈N₂O₃ [M+H]⁺ 341,1301, mesuré 341,1298; m/z théorique pour C₁₉H₁₈FN₂O₃ [M+H-NH₃]⁺ 324,1012, trouvé 324,1036 Pureté optique (colonne AD-H 5μM 4,6x250 mm ; éluant: EtOH/ CH₃CN/butylamine:95/5/0,1) ; détection: 260nm) : >99%. (absence de P67) α_D (589nm) = 6,85 (c = 0,01 g/mL, MeOH) à 20°C
--	--	---

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

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



Intermédiaire 105 :

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

A une solution de l'intermédiaire **2** (1 g, 4,8 mmoles) dans du THF anhydre (15 mL) sous N₂ et refroidie à -78°C, est ajoutée une solution de *n*-BuLi (2,5N/hexane) (2,1 mL) en maintenant la température inférieure à -70°C. La solution résultante est agitée 20 minutes à -78°C puis une solution de l'intermédiaire **104** (1,3 g, 4,4 mmoles) dans du THF anhydre (15 mL) est ajoutée en maintenant la température inférieure à -70°C. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à -78°C puis 1h30 à -50°C puis il est hydrolysé, extrait avec de l'AcOEt. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄ et évaporée sous vide.

-228-

Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂ / AcOEt : gradient : 100/0 à 90/10). L'intermédiaire **105** (1 g) est obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,80 (s large, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,14 (d large, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 6,94 (s large, 1H), 6,70 (d large, 1H), 6,65 (dl, 1H), 5,98 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,41 (2d, 3H).

IR (cm⁻¹) : 3400-3100, 1707, 1209-1183-1157, 733

Intermédiaire **106** :

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

A une solution de (0,68 g 1,61 mmoles) de l'intermédiaire **105** dans du chlorure de méthylène (100 mL) est ajouté du MnO₂ (2,6 g, 30 mmoles). Le mélange est agité 17 heures à température ambiante puis le MnO₂ est filtré. L'évaporation du filtrat conduit à l'obtention de l'intermédiaire **106** (450 mg) sous la forme d'un solide.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,90 (m, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,75 et 8,70 (2d, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,10 (s large, 1H), 7,00 (d large, 1H), 5,10 (q, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)

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

Cette séquence a été utilisée pour préparer les intermédiaires suivants :

Intermédiaire **20** :

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

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

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,90 (s large, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)

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

Intermédiaire **96**

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

-229-

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

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,00 (s large, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,15 (quad, 1H), 3,80 (t, 2H), 2,80 (2m, 2H), 1,85 (quint, 2H), 1,45 (d, 3H)

5 **IR (cm⁻¹)** : 3395, 1708, 1652, 1610, 1595, 1572 . 1200-1148, 830-700

Intermédiaire 264 :

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

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

10 **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 et t, 6H)

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

LCMS [M+H]⁺ = 472

15 **Pureté optique** (SFC: Colonne IA 3μM 4,6x250 mm; CO₂ / (éthanol/diéthylamine:100/0,5) : 80 / 20; Détection: 215nm) : > 99%.

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

Intermédiaire 359 :

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

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

RMN 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)

25 **IR (cm⁻¹)** : 3286, 1702, 1651

Pureté optique (SFC: Colonne IA 3μM 4,6x250 mm; CO₂ / (éthanol/diéthylamine:100/0,5) : 80 / 20; Détection: 215nm) : > 99%.

-230-

Intermédiaire 399 :

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

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

5 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8,45 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,65 (d et t, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,38 (s large, 1H), 4,52 (quad, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s large, 9H)

IR (cm⁻¹): 3313, 1684-1658

Intermédiaire 455 :

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

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

15 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,95 (s large, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,57 (quad, 2H), 3,98 (t, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,46 (t, 3H)

IR (cm⁻¹) : 3280, 1703, 1655

Intermédiaire 514 :

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

20 Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **94** et **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, **IR (cm⁻¹) :** 3270, 1722

25 **Intermédiaire 544 :**

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

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

-231-

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,00 (m, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,8-7,75 (d et dd, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,01 (quad, 1H), 4,55 (quad, 2H), 3,5 (s, 3H), 1,5 (d, 3H), 1,45 (t, 3H)

IR (cm⁻¹) : 3290, 1698, 1651

5 **Intermédiaire 641 :**

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

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

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

IR (cm⁻¹) : 3222, 1710, 1651, 1608, 1569

Intermédiaire 736 :

15 **(2-{3-chloro-4-[(1-éthoxy-3-méthylisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}propan-2-yl)carbamate de tert-butyle**

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

RMN 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 et d, 2H), 7,35 (s large, 1H, NH), 4,52 (quad, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (s large, 9H)

20 **IR (cm⁻¹)** : 3259, 1697-1663

Intermédiaire 750 :

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

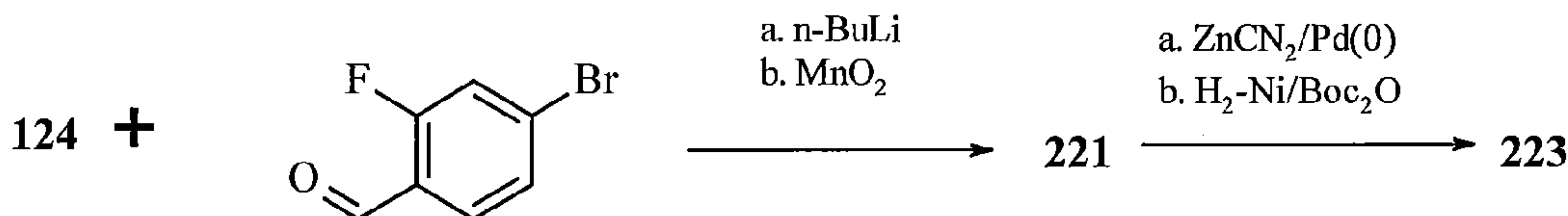
Obtenu par oxydation de l'intermédiaire résultant du couplage de **748** et **125**

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

-232-

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



Intermédiaire **221** :

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

Etape 1 :

A une solution de l'intermédiaire **124** (2 g, 7,94 mmoles) dans du THF anhydre (40 mL) refroidie à -70°C est ajoutée, en 20 minutes, une solution 2,5N de *n*-BuLi dans l'hexane (3,2 mL, 8 mmoles). La solution résultante est agitée 10 minutes à -70°C puis une solution
 10 de 4-bromo-2-fluoro-benzaldéhyde commercial (1,66 g, 8,17 mmoles) dans du THF (15 mL) est ajoutée en 15 minutes. Le mélange réactionnel est agité à -70°C jusqu'à disparition du produit de départ et hydrolysé par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique est extraite à l'éther éthylique, lavée par une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous vide. Par
 15 recristallisation dans l'acétonitrile l'intermédiaire attendu (1,8 g) est obtenu.

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

20 Etape 2 :

L'oxydation de l'intermédiaire obtenu ci-dessus en présence de MnO₂ conduit à l'intermédiaire **221**.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8,48 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,78 à 7,6 (m, 5H), 4,57 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H)

25 **IR (cm⁻¹)** : 1650

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

-233-

Intermédiaire 222 :**4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3-fluorobenzonitrile**

A une solution de l'intermédiaire **221** (2 g, 5,34 mmoles) dans le DMF (10 mL) dégazée à l'azote, à température ambiante, sont ajoutés du $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,75 g, 6,41 mmoles) et du $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,31 g). Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 45 minutes puis il est hydrolysé avec de l'eau. La phase organique est extraite par de l'acétate d'éthyle, lavée 4 fois par de l'eau et par une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur silice (éluant : gradient CH_2Cl_2 -AcOEt : 100/0 à 95-5. L'intermédiaire **222** attendu (1,6 g) est obtenu sous forme d'un solide.

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

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

Intermédiaire 223 :**{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3-fluorobenzyl}carbamate de *tert*-butyle**

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

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

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

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

-234-

Intermédiaire 21:**{4-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-2-méthoxyphényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanone**

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

Intermédiaire 265:**{5-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromén-8-yl}(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone**

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

RMN 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

Intermédiaire 360 :**{5-[(1*S*)-1-aminoéthyl]-3,4-dihydro-2*H*-chromén-8-yl}(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone**

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

Intermédiaire 456 :**(4-amino-3,4-dihydro-2*H*-chromén-8-yl)(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone**

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 large, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,45 (t, 3H)

IR (cm⁻¹): 3361, 3285, 1651, 1585, 1272, 1235, 807, 756

-235-

Intermédiaire 515 :

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

5 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 large, 2H)
IR (cm⁻¹) : 3379, 3310, 1653

Intermédiaire 545 :

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

10 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 large, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,29 (d, 3H)
IR (cm⁻¹) : 3365, 3300, 1657, 1245, 1033, 810, 788

Intermédiaire 751 :

15 **[4-(aminométhyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromén-8-yl](1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone**

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 large, 2H), 1,48 (t, 3H)
20 IR (cm⁻¹) : 3381, 1654

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

-236-

Produit	Issu de	Nomenclature Description analytique
P3	20	Dichlorhydrate de {4-[(1<i>R</i>)-1-aminoéthyl]-2-méthoxyphényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,90 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,56 (dl, 2H), 8,05 (dd, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,60 (d, 3H) IR (cm⁻¹): 3300-1980, 1656 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₉N₂O₂ [M+H]⁺ 307,1447, mesuré 307,1472 Pureté optique (Colonne ADH 3μm 4,6x250 mm ; éluant : CH₃CN/isopropanol/triéthylamine) : 85/15/0,1 ; Détection: 325nm : >99%. (absence de P119) α_D (589nm) = 1,15 (c = 0,011 g/mL, MeOH) à 20°C
P13	96	Dichlorhydrate de {5-[(1<i>R</i>)-1-aminoéthyl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-chromén-8-yl}(isoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,80 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,60 (m, 5H), 8,05 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,80 (t, 2H), 2,80 (dd, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,50 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3000-2500, 1650 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₁H₂₁N₂O₂ [M+H]⁺ 333,1603, mesuré 333,1593

-237-

P14	106	Dichlorhydrate de [4-(1-aminoéthyl)-2-fluoro-6-méthoxyphényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,76 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,76 (s large, 3H), 8,65 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,51 (quint, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,59 (d, 1H) IR (cm⁻¹) : 3000-2500, 1673 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₈FN₂O₂ [M+H]⁺ 352,1352, mesuré 325,1352
P45	265	Chlorhydrate de 5-({5-[(1R)-1-aminoéthyl]-3,4-dihydro-2H-chromén-8-yl}carbonyl)isoquinoléin-1(2H)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,60 (s, 1H), 8,80-8,30 (m, 3H), 8,40 (d large, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (2m, 2H), 7,10 (d, 1H), 4,50 (quad, 1H), 3,85 (m, 2H), 2,85-2,75 (2m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,50 (d, 2H) IR (cm⁻¹) : 3500-1950, 1632 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₁H₂₁N₂O₃ [M+H]⁺ 349,1552, mesuré 349,1543. αD 589nM = -19,28 (c = 0,00688 g/mL, MeOH) à 21°C
P62	359	Chlorhydrate de 5-({5-[(1S)-1-aminoéthyl]-3,4-dihydro-2H-chromén-8-yl}carbonyl)isoquinoléin-1(2H)-one 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) IR (cm⁻¹) : 3600-2300, 1632 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₁H₂₁N₂O₃ [M+H]⁺ 349,1552, mesuré 349,1564 Pureté optique (SFC: Colonne AD 3μm 4,6x250 mm ; Composition: CO₂ / (éthanol/n butylamine:100/0,5) : 65/35 ; Détection:254nm : >99%. (absence de P45)

-238-

P71	399	Chlorhydrate de 5-[4-(2-aminopropan-2-yl)-2-chlorobenzoyl]-4-méthylisoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one 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). IR (cm⁻¹) : 3300-2300, 1684, 1662 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₂₀ClN₂O₂ [M+H]⁺ 355,1213, mesuré 355,1212; m/z théorique pour C₂₀H₂₀ClN₂O₂ [M+H-NH₃]⁺ 338,0948, mesuré 338,0934
P86	455	Chlorhydrate de 5-[(4-amino-3,4-dihydro-2<i>H</i>-chromén-8-yl)carbonyl]isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,50 (s large, 1H), 8,61 (s large, 3H), 8,42 (d, 1H), 7,75 (2d, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,12 (d + t, 2H), 4,55 (t, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,05 (m, 1H) IR (cm⁻¹) : 3100-2700, 1686, 1667, 1237, 793, 761 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₇N₂O₃ [M+H]⁺ 321,1239, mesuré 321,1212.
P96	514	Chlorhydrate de 5-({5-[(1<i>R</i>)-1-aminoéthyl]-3,4-dihydro-2<i>H</i>-chromén-8-yl}carbonyl)-4-méthylisoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one 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). IR (cm⁻¹) : 3500-2300, 3350, 1635 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₂H₂₃N₂O₃ [M+H]⁺ 363,1709, mesuré 363,1706.
P103	544	Chlorhydrate de 5-{4-[(1<i>R</i>)-1-aminoéthyl]-2-méthoxybenzoyl}isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,50 (s large, 1H), 8,46 (s large, 3H), 8,41 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,52 (d, 1H),

-239-

		7,51 (t, 1H), 7,41 (s large, 1H), 7,21 (dl, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,47 (quad, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,56 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3300-2400, 1665, 1643, 1617, 794 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₉N₂O₃ [M+H]⁺ 323,1396, mesuré 323,1386.
P119	641	Dichlorhydrate de {4-[(1S)-1-aminoéthyl]-2-méthoxyphényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,92 (s, 1H), 8,88 (s large, 3H), 8,76 (dd, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,10 (dd, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,60 (d fin, 1H), 7,30 (dd, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,60 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3000-2000, 1656 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₉H₁₉N₂O₂ [M+H]⁺ 307,1447, mesuré 307,1447. Pureté optique (Colonne ADH 3μm 4,6x250 mm ; éluant : CH₃CN/isopropanol/triéthylamine): 85/15/0,1 ; Détection: 325nm : >99%. (absence de P3)
P136	736	Chlorhydrate de 5-[4-(2-aminopropan-2-yl)-2-chlorobenzoyl]-3-méthylisoquinoléin-1(2H)-one 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 large, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,68 (s, 6H) IR (cm⁻¹) : 3200-2300, 1639. HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₂₀ClN₂O₂ [M+H]⁺ 355,1213, mesuré 355,1212
P139	750	Chlorhydrate de 5-{[4-(aminométhyl)-3,4-dihydro-2H-chromén-8-yl]carbonyl}isoquinoléin-1(2H)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : 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)

-240-

		IR (cm⁻¹) : 3400, 3100, 2900-2800, 1647-1626 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C ₂₀ H ₁₉ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺ 335,1396, mesuré 335,1400
--	--	--

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

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

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

Intermédiaire 54 :

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

10 A un mélange de **53** (8,7 g, 33 mmol) et de **655** (7,6 g, 33 mmol) dans le chlorure de
méthylène (700 mL) à 30°C, est ajouté de l'AlCl₃ (8,8 g). Le mélange est chauffé 1 heure à
50°C, puis après retour à température ambiante de l'AlCl₃ (8,8 g) est à nouveau ajouté. Le
mélange est chauffé à 50°C pendant 24 heures, de l'AlCl₃ (8,8 g) est à nouveau ajouté.
Après 24 heures de chauffage à 50°C et deux jours à l'ambiante, le mélange est hydrolysé
15 avec précaution sur un mélange de glace et d'eau. Le produit est extrait au chlorure de
méthylène, la phase organique est séchée puis concentrée sous vide. Le produit est purifié
par chromatographie sur silice (éluant CH₂Cl₂AcOEt 90/1) l'intermédiaire **54** (3,8 g) est
ainsi obtenu.

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,
20 2,15, 1,50.

IR (cm⁻¹) : 3331, 3000-2500, 1692-1663, 1165

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

Intermédiaire 652 :

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

-241-

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

RMN ¹H (300/500 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,90 (s large, 1H, NH), 9,48 (s, 1H), 8,85 (d large, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,15 (s, 2H), 5,03 (quad, 1H), 2,10 (s, 6H), 1,51 (d, 3H)

5 **IR (cm⁻¹)** : 3208, 1712, 1653, 1571, 1145, 1185, 1208

Intermédiaire 656 :

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

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

10 **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 large

Intermédiaire 665 :

15 **2,2,2-trifluoro-*N*-{(1*R*)-1-[7-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl]éthyl}acétamide**

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

RMN ¹H (300MHz, 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

20 **Intermédiaire 673 :**

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

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

25 **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

-242-

Intermédiaire 55 :**2,2,2-trifluoro-*N*-{1-[4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-3-méthoxy-5-méthylphényl]éthyl}acétamide**

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

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,90 (s large, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,40 (d large, 1H), 7,85 (d large, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,00 (s large, 1H), 6,95 (s large, 1H), 5,05 (quad, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)

IR (cm⁻¹) : 3215, 1724-1658, 1178

Intermédiaire 659 :***N*-{(1*R*)-1-[3-éthyl-4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)phényl]éthyl}-2,2,2-trifluoroacétamide**

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

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,80 (s large, 1H, NH), 9,50 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,25 (m, 2H), 5,05 (quad., 1H), 2,70 (quad, 2H), 1,52 (d, 3H), 1,12 (t, 3H)

IR (cm⁻¹) : 3296, 1705, 1657

Intermédiaire 674 :**2,2,2-trifluoro-*N*-{1-[4-(isoquinoléin-5-ylcarbonyl)-3,5-diméthoxyphényl]éthyl}acétamide**

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

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,90 (s large, 1H, NH), 9,45 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 6,85 (s, 2H), 5,10 (quad., 1H), 3,65 (s, 6H), 1,52 (d, 3H)

IR (cm⁻¹) : 3233, 1726-1664, 1118, 852, 763, 614

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

-243-

Intermédiaire 56 :**[4-(1-aminoéthyl)-2-méthoxyphényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone**

A une solution de **55** (2,67 g, 6,41 mmoles) dans du méthanol est ajoutée une solution de NaOH 1N (46 mL), le milieu réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à conversion complète. Le solvant est évaporé sous vide, le résidu est repris par de l'eau (150 mL) et extrait par du chlorure de méthylène, la phase organique est séchée puis concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant CH₂Cl₂/EtOH/NH₄OH 28% (95/05/0,5)). L'intermédiaire **56** (0.8 g) est obtenu sous forme d'une huile.

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 large, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,00 (s large, 1H), 6,95 (s large, 1H), 4,00 (quad, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm⁻¹) : 3500-3250, 1654, 1610, 1571, 834-672

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

Produit	Issu de	Nomenclature Description analytique
P7	56	Dichlorhydrate de [4-(1-aminoéthyl)-2-méthoxy-6-méthylphényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,80 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,60 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 2710-2076, 1667 HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₂₀H₂₀N₂O₂ [M+H]⁺ 321,1603, trouvé 321,1612
P121	652	Dichlorhydrate de [4-(1-aminoéthyl)-2,6-diméthylphényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,80 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,60 (s large, 3H), 7,96 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,38 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 2,10 (s, 6H), 1,58 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3000-2000, 1659, 910-832 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₂₁N₂O M⁺ 304.1576 mesuré 304,2
P122	659	Dichlorhydrate de {4-[(1R)-1-aminoéthyl]-2-éthylphényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,80 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,65 (s large, 3H), 8,65 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 2,72 (quad, 2H), 1,58 (d, 3H), 1,18 (t, 3H) IR (cm⁻¹) : 3000-2000, 1662, 918-821 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₂₁N₂O M⁺ 304,1576, mesuré 304,2
P123	665	Dichlorhydrate de {4-[(1R)-1-aminoéthyl]-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl}(isoquinoléin-5-yl)méthanone

-245-

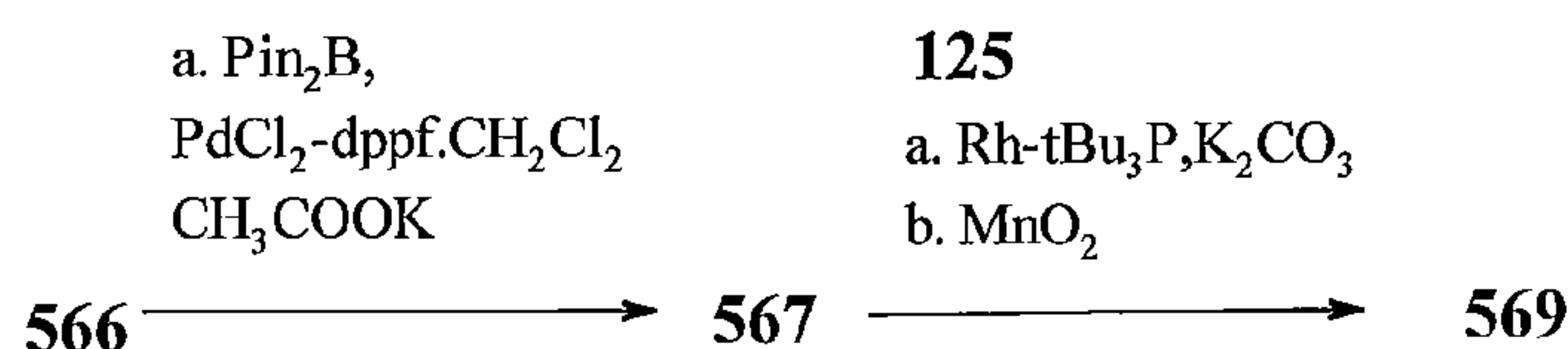
		RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,90 (s, 1H), 8,70 (2d, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,20 (d large, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,40 (t et m, 3H), 3,30 (2m, 2H), 1,50 (d, 3H) IR (cm^{-1}) : 3250-2000, 1651, 1604, 833, 658 HRMS (ESI) : m/z théorique pour $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319,1447, mesuré 319,1442
P124	674	Dichlorhydrate de [4-(1-aminoéthyl)-2,6-diméthoxyphényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,80 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,65 (d large, 1H), 8,10 (d large, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,10 (s, 2H), 4,45 (quint, 1H), 3,70 (s, 6H), 1,60 (d, 3H) IR (cm^{-1}) : 3340, 1970, 1673, 1607, 1582, 831, 759 HRMS (ESI) : m/z théorique pour $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337,1552, mesuré 337,1566

-246-

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

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

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



Intermédiaire 567 :

10 **{1-[2-fluoro-3-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phényl]éthyl}carbamate de *tert*-butyle**

A un mélange de l'intermédiaire **566** (2 g, 6,2 mmol), d'acétate de potassium (1,2 g) et de Bis(pinacolato)diborane (1,75 g, 6,9 mmol) dans du 1,4-dioxane dégazé à l'azote (20 mL) est ajouté du PdCl₂-dppf.CH₂Cl₂ (0,15 g, 3%). Le mélange réactionnel est chauffé au
15 reflux pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est hydrolysé puis du toluène est ajouté. Après filtration, le filtrat est lavé par de l'eau et une solution aqueuse saturée en NaCl; la phase organique est séchée sur MgSO₄, et concentrée. Le résidu est chromatographié sur gel de silice en utilisant un mélange éluant iPr₂O/Cyclohexane (10/90 à 100/0). L'intermédiaire **567** (1,9 g) est obtenu sous forme d'une huile.

20 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 7,50 (2m, 3H), 7,16 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 1,35 (s large, 9H), 1,3 (s, 12H), 1,28 (d, 3H)

RMN ¹⁹F: -108,6

IR (cm⁻¹) : 3341, 1700, 1361

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

-247-

Intermédiaire 569 :**(1-{3-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2-fluorophényl}éthyl)carbamate de *tert*-butyle**Etape 1 :

5 A un mélange de l'intermédiaire **567** (1,8 g, 4,9 mmoles), de l'intermédiaire **125** (0.986 g, 4,9 mmoles) et de K₂CO₃ (1,36 g, 9,8 mmoles) dans le dioxane (18 mL) dégazé à l'argon, sont ajoutés du dimère de chlorure de bis(éthylène)rhodium(I) (38 mg) et de la tri-*tert*-butyl-phosphine en solution 1M dans le toluène (0,196 mL). Le mélange réactionnel est

10 extraction à l'Et₂O, la phase organique est lavée successivement à l'eau jusqu'à pH=7 puis par une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂-THF : 95-5) pour donner l'intermédiaire attendu (1,1 g) sous la forme d'un solide beige

15 **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 large, 9H), 1,25 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3315, 1683Etape 2 :

20 L'intermédiaire obtenu ci-dessus est oxydé en présence de MnO₂ (selon le protocole décrit précédemment) pour donner l'intermédiaire **569**.

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 large, 9H), 1,26 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3348, 1680-166125 **Intermédiaire 587 :****(1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)(hydroxy)méthyl]-2-méthoxy-3-méthylphényl}éthyl)carbamate de *tert*-butyle**Obtenu à partir de **586** et **125** selon le même protocole.

30 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,15 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,36-7,29 (2d larges, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,14-7,11 (2d, 1H), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,93 (m, 1H),

-248-

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

IR (cm⁻¹): 3343, 1689

L'intermédiaire **587** est oxydé en présence de MnO₂ (selon le protocole décrit précédemment) pour donner l'intermédiaire **588**:

Intermédiaire 588 :

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

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-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 large, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,58 (quad, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,27 (d, 3H)

IR (cm⁻¹) : 3352, 1708, 1660

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

Produit	Issu de	Nomenclature Description analytique
P108	569	Chlorhydrate de 5-[3-(1-aminoéthyl)-2-fluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,57 (d, 1H), 8,80-8,40 (m, 3H), 8,47 (d, 1H), 7,96 (td, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,66 (td, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,62 (m, 1H), 1,54 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3300-2000, 1663, 1615 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₈H₁₆FN₂O₂ [M+H]⁺ 311,1190, mesuré 311,1184. Pureté optique (SFC: colonne ID 3μM 4,6x250 mm ; éluant: CO₂ / (isopropanol/Diéthylamine:100/0,5) : 70 / 30 ;

		détection: 253nm) : >99%. (absence de P100)
P109	588	Chlorhydrate de 5-[4-(1-aminoéthyl)-3-méthoxy-2-méthylbenzoyl]isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one 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 théorique pour C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺ 337,1547, mesuré 337,1541. m/z théorique pour C ₂₀ H ₁₈ NO ₃ [M+H-NH ₃] ⁺ 320,1281, mesuré 320,1277. m/z mesuré pour C ₂₀ H ₁₉ N ₂ O ₃ [M-H] ⁻ 335,30.

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

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

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

Intermédiaire 147 :

10 [(1*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[hydroxy(isoquinoléin-5-yl)méthyl] phényl} ethyl]carbamate de *tert*-butyle

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆): 9,30 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,05 (d large, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,65 (d large, 1H), 7,40 (d large, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,60 (quint, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,20 (d, 3H)

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

-250-

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

Intermédiaire 148 :

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

Intermédiaire 149 :

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

10 A une solution de l'intermédiaire **149** (0,5 g) dans du chlorure de méthylène (30 mL) est ajouté en 10 minutes du TFA (1,7 mL). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 20h avant d'être concentré sous vide. Le résidu repris par de l'eau est traité par de la soude à 20% et extrait par du chlorure de méthylène, la phase organique est séchée sur MgSO₄. L'évaporation sous pression réduite conduit à l'obtention de l'intermédiaire **150** (0,25 g).

15 **Intermédiaire 150 :**

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

Pureté optique (électrophorèse capillaire : CE standard, NaH₂PO₄ 0,05M, pH2,5 - H₃PO₄cc/Cyclodextrine HS α, détection 233nm) : 99%.

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

Intermédiaire 692 :

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

25 **Pureté optique** (électrophorèse capillaire : CE standard, NaH₂PO₄ 0,05M, pH2,5 - H₃PO₄cc/Cyclodextrine HS α, détection 233nm) : >99%.

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

Intermédiaire 151 :

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

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆): 9,30 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,05 (d large, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,65 (d large, 1H), 7,40 (d large, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,60 (quint, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,20 (d, 3H)

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

Intermédiaire 152 :

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

Intermédiaire 153 :

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

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

Intermédiaire 154 :

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

Pureté optique (électrophorèse capillaire : CE standard, NaH₂PO₄ 0,05M, pH2,5 - H₃PO₄cc/Cyclodextrine HS α, détection 233nm) : >99%.

-252-

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

Produit	Issu de	Nomenclature Description analytique
P20	150	Dichlorhydrate de {4-[(1<i>R</i>)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorophényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanol, énantiomère 1 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,82 (s, 1H), 8,73 (m, 3H), 8,66 (d, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,48 (d, 3H). IR (cm⁻¹) : 3231 HRMS (ESI): m/z théorique pour C₁₈H₁₇F₂N₂O [M+H]⁺ 315,1309, mesuré 315,1294. Pureté optique (électrophorèse capillaire : CE standard, NaH₂PO₄ 0,05M, pH2,5 -H₃PO₄cc/Cyclodextrine HS α, détection 233nm) : 99%.
P21	154	Dichlorhydrate de {4-[(1<i>S</i>)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorophényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanol, énantiomère 1 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,78 (s, 1H), 8,68 (s large, 3H), 8,65 (d, 1H), 8,44-8,41 (2d, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,47 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3300-1900 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₈H₁₇F₂N₂O [M+H]⁺ 315,1309, mesuré 315,1297. Pureté optique (électrophorèse capillaire : CE standard, NaH₂PO₄ 0,05M, pH2,5 -H₃PO₄cc/Cyclodextrine HS α, détection 233nm) : 99%.
P127	692	Dichlorhydrate de {4-[(1<i>R</i>)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorophényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanol, énantiomère

-253-

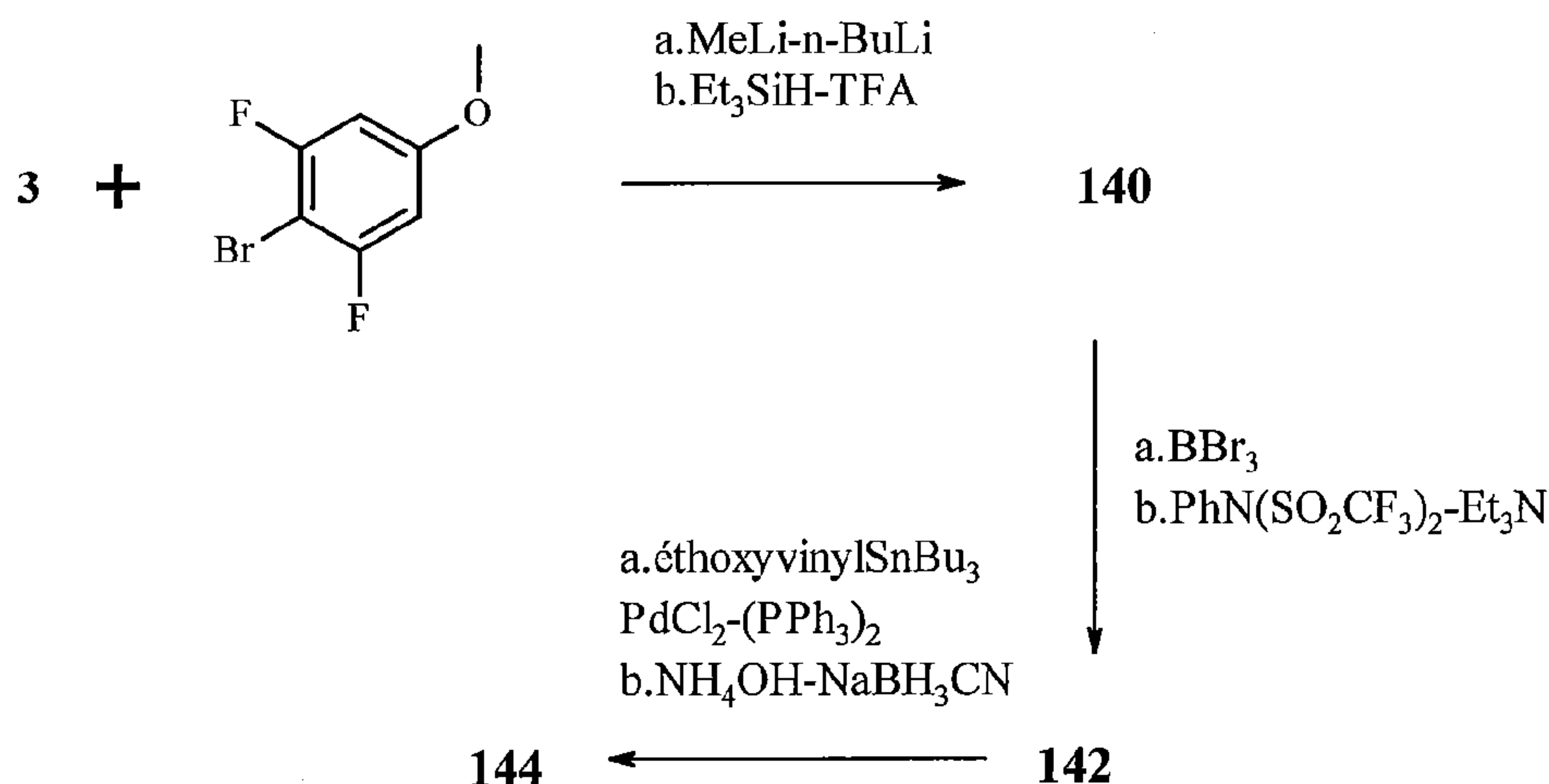
	2 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,82 (s, 1H), 8,73 (m, 3H), 8,66 (d, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,48 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3231, 3200-2300 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₈H₁₇F₂N₂O [M+H]⁺ 315,1309, mesuré 315,1309. Pureté optique (électrophorèse capillaire : CE standard, NaH₂PO₄ 0,05M, pH2,5 -H₃PO₄cc/Cyclodextrine HS α, détection 233nm) : 99%.
--	---

-254-

Protocole XXVI : Préparation des composés de formule (I) pour lesquels X représente -CH₂-

Les composés de formule (I) pour lesquels X représente -CH₂- peuvent être synthétisés selon les procédures décrites ci-après :

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



Intermédiaire 140 :

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

10 Etape 1 :

A une solution de 4-bromo-3,5-difluoroanisole commerciale (25 g, 112 mmoles) dans du THF anhydre (44 mL) refroidie à -70°C, est ajoutée une solution 2,5 N de *n*-BuLi dans le cyclohexane (44 mL, 110 mmoles) en 35 minutes. Le mélange résultant est agité à -70°C pendant 35 minutes puis une solution de (17 g, 108 mmoles) de l'intermédiaire **3** dans du THF (300 mL) est ajoutée en maintenant la température inférieure à -70°C. Le mélange réactionnel est agité une heure à -70°C puis hydrolysé par de l'eau. La phase organique est extraite à l'Et₂O, séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est purifié sur Lichroprep RP18 40-60 (CH₃CN/H₂O/TFA 95/5/0,1). L'intermédiaire attendu (15,7 g) est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

20 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆) : 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)

-255-

IR (cm⁻¹) : 3248, 1050-1200, 1705, 1666

Etape 2 :

L'intermédiaire obtenu ci-dessus (850 mg, 2,82 mmoles) solubilisé dans de l'acide trifluoroacétique (35 mL) est traité par du triéthylsilane (4,5 mL, 28,2 mmoles) à température ambiante. Le mélange résultant est chauffé 1 heure à 70°C. Le milieu réactionnel est versé sur un mélange eau et glace, puis une solution aqueuse à 40% de soude est ajoutée. La phase organique extraite à l'acétate d'éthyle est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu obtenu est purifié par flash-chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂/AcOEt, gradient 100-0 à 70-30).
 10 L'intermédiaire **140** (400 mg) est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,30 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,80 (s, 3H)

IR (cm⁻¹) : 1138

Intermédiaire 142 :

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

Etape 1 :

A une solution de l'intermédiaire **140** (8 g, 20 mmoles) dans le chlorure de méthylène (160 mL) refroidie à -70°C. est ajoutée une solution 1N de BBr₃/CH₂Cl₂ (48 mL, 48 mmoles). Le mélange réactionnel est agité 2 jours à température ambiante. Le milieu réactionnel refroidi à -70°C et traité par 50 mL de méthanol en 20 minutes est ramené à température ambiante puis concentré sous vide. Le résidu chauffé au reflux dans 160 mL de méthanol pendant 1h30 est alors concentré sous vide. L'intermédiaire attendu (6,9 g) est obtenu sous forme de son bromhydrate.

25 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,35 (s large, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 6,54 (d, 2H), 4,41 (s, 2H)

IR (cm⁻¹) : 1647-1633, 2500-3100

-256-

Etape 2 :

A une solution de l'intermédiaire obtenu ci-dessus (500 mg, 1,8 mmoles) et de triéthylamine (1,8 g, 18 mmoles) dans 35 mL de chlorure de méthylène refroidie à -78°C est ajouté du *N*-phényl-bistrifluorométhanesulfonimide (1 g, 2,8 mmoles) en une minute.

- 5 Le mélange réactionnel est agité 1 heure à -78°C et 1 mL de Et₃N supplémentaire est ajouté. Après agitation pendant 1 heure à -78°C le milieu réactionnel est hydrolysé à -78°C par ajout d'eau. La phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur silice (éluant CH₂Cl₂-AcOEt: 100-0 à 80-20). On obtient 230 mg de
- 10 l'intermédiaire **142** sous la forme d'une huile.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,40 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 4,50 (s, 2H)

IR (cm⁻¹): 1427-1138, 1210

Intermédiaire 144 :

- 15 **1-[3,5-difluoro-4-(isoquinoléin-5-ylméthyl)phényl]éthanamine**

Etape 1 :

- A une solution dégazée à l'azote de l'intermédiaire **142** (500 mg, 1,23 mmoles) dans le DMF (5 mL) sont ajoutés 60 mg (0,22 mmoles) de triphénylphosphine, 15 mg (0,066 mmoles) de Pd(OAc)₂, 160 mg (3,77 mmoles) de LiCl et 530 mg (1,46 mmoles) de (1-éthoxy-vinyl)-tributylétain. Le mélange est chauffé à 70°C pendant 5 heures puis agité la
- 20 nuit à température ambiante. Le milieu traité par une solution aqueuse d'HCl 1N est agité à température ambiante puis basifié par une solution d'NH₄OH à 28%. La phase organique extraite à l'AcOEt est lavée par une solution aqueuse de NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée à sec. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur silice (éluant : gradient
- 25 CH₂Cl₂-AcOEt : 100-0 à 90-10). L'intermédiaire attendu (150 mg) est obtenu.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : 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

-257-

Etape 2 :

A une solution de l'intermédiaire obtenu ci-dessus (650 mg, 2,18 mmoles) dans 13 mL de méthanol est ajouté de l'acétate d'ammonium (2,4 g, 31 mmoles) puis du tamis moléculaire 4 Å en poudre. Après 20 minutes, du cyanoborohydrure de sodium (120 mg, 1,9 mmoles) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante. La solution est filtrée pour éliminer le tamis moléculaire puis le filtrat est évaporé sous vide. Le résidu est traité par HCl 20% auquel est ajouté de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée, basifiée par ajout de NaOH à 20% et extraite 2 fois au chlorure de méthylène. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous vide.

Le résidu est purifiée par flash-chromatographie sur silice (éluant : gradient CH₂Cl₂-EtOH : 97-3 à 90-10). L'intermédiaire **144** (260 mg) est obtenu sous forme d'une huile.

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

Intermédiaire 530 :

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

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

RMN 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

Intermédiaire 678 :

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

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

-258-

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 9,80 (d, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,00 (d large, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,05 (dd, 1H), 5,0 (quint., 1H), 4,40 (s, 2H), 1,40 (d, 3H)

IR (cm⁻¹): 3430, 3050, 1703, 1555

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

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

-259-

		1H), 8,62 (s large, 3H), 8,48 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 1,50 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 2552-2505, 2083-1984-1855, 1645-1609, 877-839-815 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₈H₁₈FN₂ [M+H]⁺ 281,1454, mesuré 281,1466
--	--	---

Protocole XXVII

Lorsque Ry₃ représente :

- un groupement -C(=O)-CHR₄-NHR₅ avec Ry₄ représentant un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle et Ry₅ représentant un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, ou
- un groupement -(C₁-C₆)alkyle qui peut être substitué par un groupement hydroxyle, ou
- un groupement -O(C₁-C₃)alkyle, ou
- un groupement cyclohexyle, ou
- un groupement méthylsulfonyl,

les protocoles suivants ont été utilisés.

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

Intermédiaire 418 :

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

A une solution de l'intermédiaire **417** (2,6 g, 5,5 mmoles) dans le chlorure de méthylène (20 mL) est ajouté de l'acide trifluoroacétique (2 fois 2,07 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 18h, puis il est dilué par du CH₂Cl₂ et traité par de la soude 1N. La phase organique est lavée à l'eau, puis séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. L'intermédiaire **418** (2 g) ainsi obtenu est engagé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

-260-

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 et s, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,45 (t, 3H)

IR (cm⁻¹) : 3390, 1667, 1633, 1567, 814-757

5 **Intermédiaire 421 :**

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

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

RMN 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)

10 **IR (cm⁻¹)** : 3371, 3302, 1668

Intermédiaire 426 :

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

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

15 **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 et s, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,45 (t, 3H)

IR (cm⁻¹) : 3390, 1666, 1633, 1567, 814-757

Intermédiaire 435 :

20 **{4-[(1S)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorophényl}(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)méthanone**

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

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)

25 **IR (cm⁻¹)** : 3380, 3317, 1669, 1633

Intermédiaire 468 :

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

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

-261-

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

5 **Intermédiaire 752 :**

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

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

10 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8,54 (d large, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,13 (d large, 1H), 8,02 (d large, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,31 (m, 2H), 4,57 (quad, 2H), 4,06 (quad, 1H), 2,01 (s large, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm⁻¹) : 3375-3310, 1671

LCMS [M+H]⁺ = 356

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

15 **Intermédiaire 419 :**

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

20 A une solution de **418** (0.8 g, 2,1 mmol) dans CH₃CN (16 mL) sont successivement ajoutés du 1-hydroxybenzotriazole (0,03 g, 0,1 éq.), de la *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (0,71 g), de la *N-tert*-butoxy-carbonyl-glycine (0,38 g). Le mélange est agité à température ambiante pendant 3 jours. Le précipité est filtré, lavé par du CH₃CN, le filtrat est concentré sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice en utilisant un éluant CH₂Cl₂/AcOEt : 80/20 à 60/40. L'intermédiaire **419** (1,16 g) est obtenu sous forme d'un solide amorphe.

25 **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

-262-

Intermédiaire 427 :

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

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

5 **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

Intermédiaire 765 :

10 **(2-{[(1*R*)-1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorophényl}éthyl]amino}-2-oxoéthyl)carbamate de *tert*-butyle**

A une solution de **468** (1 g, 2,8 mmoles) dans CH₂Cl₂ (20 mL) sont successivement ajoutés du 1-hydroxybenzotriazole (0,37 g, 2,8 mmoles), du chlorhydrate de 1-[3-(diméthylamino)propyl]-3-éthylcarbodiimide (0,59 g, 2,8 mmoles), de la N-*tert*-butoxy-carbonyl-glycine (0,49 g, 2,8 mmoles) et de la Et₃N (0,78 mL, 5,6 mmoles). Le mélange est agité à température ambiante pendant 1h. Le mélange dilué par du chlorure de méthylène, est lavée par de la soude 1N, de l'HCl 1N et de l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis concentrée sous vide. Le produit **765** (1,1 g) est obtenu sous forme d'un solide blanc.

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

Intermédiaire 436 :

25 **(2-{[(1*S*)-1-{4-[(1-éthoxyisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-3,5-difluorophényl}éthyl]amino}-2-oxoéthyl)carbamate de *tert*-butyle**

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

30 **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)

-263-

IR (cm⁻¹) : 3311, 1717, 1672, 1637

Intermédiaire 742 :

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

5 Obtenu selon le même protocole à 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

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

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

Intermédiaire 224 :

15 **{2-[(1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}éthyl)amino]-2-oxoéthyl}carbamate de *tert*-butyle**

A une solution -10°C, de *N-tert*-butoxy-carbonyl-glycine (0,48 g, 2,8 mmoles), de Et₃N (0,38 mL, 2,7 mmoles) dans THF (5 mL) traitée par du chloroformiate d'éthyle (0,26mL, 2,7 mmoles) est ajoutée lentement une solution de **P17** (1 g, 2,7 mmoles) et de Et₃N (0,42 mL, 3 mmoles) dans un mélange DMF/THF (13 mL/7,6 mL). Le mélange est agité à

20 température ambiante pendant 20h. Le mélange réactionnel est versé sur de l'eau et extrait à l'AcOEt, séché puis concentré. Le résidu est chromatographié sur gel de silice *via* un dépôt solide en utilisant un éluant CH₂Cl₂/EtOH : 97/3. Le produit **224** (0,46 g) est obtenu.

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),

25 1,38 (s large, 12H)

IR (cm⁻¹) : 3305

LCMS [M+H]⁺ = 485

-264-

Intermédiaire 320 :

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

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

Intermédiaire 392 :

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

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

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 11,32 (m, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,15 (d large, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,32 (dd, 2H), 7,21 (d, 2H), 5,03 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 2,85 (s, 3H), 1,44 (d, 3H), 1,38 (s, 9H)

IR (cm⁻¹) : 3303, 3200-2500, 1699, 1672, 1660, 1632

Intermédiaire 420 :

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

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

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

IR (cm⁻¹) : 3600-2500, 1695, 1633, 1505

LCMS [M+H]⁺ = 463

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

-265-

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

Intermédiaire 469 :

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

A une solution de **468** (1 g, 2,8 mmoles) dans le DMF (10 mL) sont ajoutés du K₂CO₃ (1,2 g, 8,4 mmoles) et du 2(2-bromoéthoxy)-tetrahydro-2*H*-pyrane (0,46 mL, 3,08 mmoles). Le mélange est chauffé à 80°C pendant 20h. Le solvant est évaporé sous vide, le résidu repris par de l'eau est extrait par du chlorure de méthylène, la phase organique est séchée sur MgSO₄ puis concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice en utilisant un éluant CH₂Cl₂/EtOH : 98-2. Le produit **469** (0,59 g) est obtenu sous forme d'une huile.

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 et m, 3H), 3,85 (quad, 1H), 3,75-3,45 (2m, 2H), 3,68-3,45 (2m, 2H), 2,65-2,5 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,75-1,65 (2m, 2H), 1,50 (t et m, 7H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm⁻¹) : 3333, 1674

Intermédiaire 437 :

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

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

RMN 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 et m, 3H), 3,85 (quad, 1H), 3,75-3,45 (2m, 2H), 3,68-3,45 (2m, 2H), 2,65-2,5 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,75-1,65 (2m, 2H), 1,50 (t et m, 7H), 1,30 (d, 3H)

IR (cm⁻¹) : 3328, 1671

Intermédiaire 285 :

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

-266-

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

Intermédiaire 422 :

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

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

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 et m, 3H), 3,75-3,45 (2m, 2H), 3,65-3,45 (2m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,8-1,4 (m, 4H), 1,6-1,45 (2m, 2H), 1,50 (t, 3H), 1,4 (s, 6H)

10 **Intermédiaire 516 :**

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

15 A une solution de **468** (1 g, 2,8 mmoles) dans le DMF (15 mL) sont ajoutés de l'Et₃N (1,18 mL, 8,4 mmoles) et du 2-bromoéthyl-méthyl-éther (0,29 mL, 3,1 mmoles). Le mélange est chauffé à 70°C pendant 4 jours. Le milieu est décanté en présence d'eau et de chlorure de méthylène, la phase organique est lavée à l'eau, puis par une solution saturée en NaCl. Après séchage sur MgSO₄ et concentration sous vide, le résidu est chromatographié sur gel de silice en utilisant un éluant CH₂Cl₂/AcOEt : 50/50. Le produit **516** (0,46 g) est obtenu sous forme d'une huile.

20 **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

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

-267-

Intermédiaire 517 :

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

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

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

Intermédiaire 753 :

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

15 A une solution de **752** (0,7 g, 2,09 mmoles) dans 1,4-dioxane (7,5 mL) sont ajoutés de la diisopropyl-éthyl-amine (0,47 mL, 3,3 mmoles) et de la méthyl-vinyl-sulfone (1,09 mL, 1,2 mmoles). Le mélange est chauffé à 90°C pendant 8 jours. Le milieu est décanté en présence d'eau et de chlorure de méthylène, la phase organique est lavée par une solution saturée en NH₄Cl puis par une solution saturée de Na₂CO₃. Après séchage sur MgSO₄ et

20 concentration sous vide, le résidu est chromatographié sur gel de silice en utilisant un éluant CH₂Cl₂/EtOH : 100/0 à 95/5. Le produit **753** (0,46 g) est obtenu sous forme d'une huile.

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),

25 2,78 (t, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,29 (d, 3H)

IR (cm⁻¹) : 3339, 1671, 1371, 1119

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

Produit	Issu de	Nomenclature Description analytique
P38	P17	Chlorhydrate de <i>N</i>-(1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}éthyl)glysinamide RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,70 (m, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 1,45 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3100-3000, 3000-2800, 1672 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₁₈F₂N₃O₃ [M+H]⁺ 386,1316, mesuré 386,1315
P48	285	Chlorhydrate de 5-(2,6-difluoro-4-{1-[(2-hydroxyéthyl)amino]éthyl}benzoyl)isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,70-11,60 (s, 1H), 10,0-9,0 (2m, 2H), 8,55 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,77-7,55 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 5,5-5,0 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,95-2,80 (2m, 2H) IR (cm⁻¹) : 3350, 2844-2400, 1687-1674, 1633 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₁₀H₁₉F₂N₂O₃ [M+H]⁺ 373,1364, mesuré 373,1362
P54	P17	Chlorhydrate de <i>N</i>-(1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}éthyl)-L-isoleucinamide RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,65 (s large, 1H), 9,25 (2d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,12 (massif, 3H), 7,90 (2d, 1H), 7,60 (2t, 1H), 5,10 (quint, 1H), 3,72 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,60-1,05 (m, 3H), 0,95-0,85 (m, 6H) IR (cm⁻¹) : 3600-2300, 1689, 1661, 1630 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₄H₂₆F₂N₃O₃ [M+H]⁺

-269-

		442,194223, mesuré 442,1939
P69	P17	Chlorhydrate de <i>N</i>-(1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}éthyl)-<i>N</i>²-méthylglysinamide RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,70 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,80 (m, 2H), 8,52 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 5,05 (quint, 1H), 3,80 (AB, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,45 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3700-2000, 1689, 1672, 1632 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₁H₂₀F₂N₃O₃ [M+H]⁺ 400,1473, mesuré 400,1456
P76	419	Chlorhydrate de <i>N</i>-{4,6-difluoro-5-[(1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1<i>H</i>-indén-1-yl}glysinamide RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,60 (m, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 5,40 (quad, 1H), 3,65 (2d, 2H), 3 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,00 (m, 1H) IR (cm⁻¹) : 3300-2300, 3289, 1652, 1628, 1544 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₁H₁₈F₂N₃O₃ [M+H]⁺ 398,1316, trouvé 398,1304. Pureté optique (SFC: colonne AD 5μM 4,6x250 mm ; éluant: CO₂ / (méthanol/butylamine:100/0,5) : 65/35 ; détection: 255nm) : >99%. (absence de P79)
P77	P53	Chlorhydrate de <i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-{3-méthyl-4-[(1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}éthyl]glysinamide RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : 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)

-270-

		IR (cm⁻¹) : 3650-2080, 1675-1660, 1600, 1557, 832-688 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₁H₂₂N₃O₃ [M+H]⁺ 364,1661, mesuré 364,1648
P78	422	Chlorhydrate de 5-(2,6-difluoro-4-{2-[(2-hydroxyéthyl)amino]propan-2-yl}benzoyl)isoquinoléin-1(2H)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,70 (s large, 1H), 9,80-9,30 (m, 2H), 8,55 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 5,25 (t, 1H), 3,65 (quad, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,80 (s large, 6H) IR (cm⁻¹) : 3500-2000, 1660, 1627 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₁H₂₁F₂N₂O₃ [M+H]⁺ 387,1520, mesuré 387,1517.
P79	427	Chlorhydrate de N-{4,6-difluoro-5-[(1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléin-5-yl)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-indén-1-yl}glysinamide RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,60 (m, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 5,40 (quad, 1H), 3,65 (2d, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,00 (m, 1H) IR (cm⁻¹) : 3300-2300, 3289, 1652, 1628, 1544 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₁H₁₈F₂N₃O₃ [M+H]⁺ 398,1316, mesuré 398,1334. Pureté optique (SFC: colonne AD 5μM 4,6x250 mm ; éluant: CO₂ / (méthanol/butylamine:100/0,5) : 65/35 ; détection: 255nm) : >99%. (absence de P76)
P83	436	Chlorhydrate de N-[(1S)-1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}éthyl]glysinamide RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,65 (s large, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,30-7,90 (s large, 3H), 7,90 (dd, 1H),

-271-

		7,55 (t, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,30 (d, 2H), 5,05 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 1,45 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3318, 3200-2500, 1692, 1674 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₁₈F₂N₃O₃ [M+H]⁺ 386,1316, mesuré 386,1300. α_D (589nM) = -59,93 (c = 1, DMSO) à 20°C
P84	437	Chlorhydrate de 5-(2,6-difluoro-4-{(1S)-1-[(2-hydroxyéthyl)amino]éthyl}benzoyl)isoquinoléin-1(2H)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,70 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 5,24 (t, 1H), 4,53 (q, 1H), 3,69 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 1,63 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3500-3200, 3200-2200, 1685, 1620 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₁₉F₂N₂O₃ [M+H]⁺ 373,1364, mesuré 373,1350. α_D (589nM) = -1,7 (c = 0,01, DMSO) à 20°C
P89	469	Chlorhydrate de 5-(2,6-difluoro-4-{(1R)-1-[(2-hydroxyéthyl)amino]éthyl}benzoyl)isoquinoléin-1(2H)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,80 (s large, 1H), 10,80-10,30 (2s large, 2H), 8,52 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (d+t, 3H), 7,40 (d, 2H), 5,25 (t, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,95-2,70 (m, 2H), 1,65 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3500-2700, 3200-2700, 1685-1672 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₁₉F₂N₂O₃ [M+H]⁺ 373,1364, mesuré 373,1348. α_D (589nM) = 1,29 (c = 1, DMSO) à 20°C

-272-

P97	468	Chlorhydrate de 5-(2,6-difluoro-4-{(1<i>R</i>)-1-[(2-méthoxyéthyl)amino]éthyl}benzoyl)isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) : δ 11,66 (m, 1H), 9,67-9,38 (2m, 2H), 8,54 (dd, 1H), 7,98 (d large, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,42 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,05-2,90 (2m, 2H), 1,62 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3500-2000, 1671, 1630 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₁H₂₁F₂N₂O₃ [M+H]⁺ 387,1520, mesuré 387,1524. Pureté optique (SFC: colonne OZ-H 5μM 4,6x250 mm ; éluant: CO₂ / (méthanol/diéthylamine:100/0,5) : 73/27 ; détection: 254nm) : 98,7%.
P98	495	Chlorhydrate de 5-(2,6-difluoro-4-{(1<i>S</i>)-1-[(2-méthoxyéthyl)amino]éthyl}benzoyl)isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) : δ 11,68 (m, 1H), 9,90-9,56 (2m, 2H), 8,54 (dd, 1H), 7,99 (d large, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,57 (t, 1H), 7,42 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,05-2,90 (2m, 2H), 1,64 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3500-2000, 1693, 1662, 1627 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₁H₂₁F₂N₂O₃ [M+H]⁺ 387,1520, mesuré 387,1524. Pureté optique (SFC: colonne OZ-H 5μM 4,6x250 mm ; éluant: CO₂ / (méthanol/diéthylamine:100/0,5) : 73/27 ; détection: 254nm) : >99%. (absence de P97)

-273-

P138	742	Chlorhydrate de <i>N</i>-(2-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}propan-2-yl)glysinamide RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11,90-11,50 (m, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,20-7,85 (m, 3H), 7,90 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,65 (s, 6H) IR (cm⁻¹) : 3600-2000, 3303, 1672, 1628 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₁H₂₀F₂N₃O₃ [M+H]⁺ 400,1473, mesuré 400,14518
P140	753	Chlorhydrate de 5-[2,6-difluoro-4-(1-{2-(méthylsulfonyl)éthyl}amino)éthyl]benzoyl]isoquinoléin-1(2<i>H</i>)-one RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : 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 théorique pour C₂₁H₂₁F₂N₂O₄S [M+H]⁺ 435,1190, mesuré 435,1152.
P142	765	Chlorhydrate de <i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-{3,5-difluoro-4-[(1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléin-5-yl)carbonyl]phényl}éthyl]glysinamide RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 12,0-11. 5 (m, 1H), 9,0 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,2-7,8 (m, 3H), 7,55 (t, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,30 (d, 2H), 5,05 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 1,45 (d, 3H) IR (cm⁻¹) : 3307, 3300-2000, 1691, 1673 HRMS (ESI) : m/z théorique pour C₂₀H₁₈F₂N₃O₃ [M+H]⁺ 386,1316, mesuré 386,1300. α_D (589nm) = +62,5 (c = 1, DMSO) à 20°C

Etudes pharmacologiques

Test enzymatique ROCK1

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

Protocole expérimental

On mélange le composé test, le composé de référence ou de l'eau (témoin) avec l'enzyme (8,2 ng) dans un tampon contenant 40 mM d'Hepes/Tris (pH 7,4), 0,8 mM d'EGTA/Tris, 8 mM de MgCl₂, 1,6 mM de DTT et 0,008% de Tween^{MC} 20.

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

Après l'incubation, on arrête la réaction en ajoutant 13 mM d'EDTA. Après 5 min, on ajoute l'anticorps anti-phospho-PLK marqué avec du chélate d'euporium. Après 60 autres

15 min, on mesure le transfert de fluorescence à $\lambda_{ex}=337$ nm, $\lambda_{em}=620$ nm et $\lambda_{em}=665$ nm en utilisant un lecteur de microplaques (Envision^{MC}, Perkin Elmer). On détermine l'activité enzymatique en divisant le signal mesuré à 665 nm par celui mesuré à 620 nm (rapport).

Les résultats sont exprimés sous forme d'un pourcentage d'inhibition de l'activité enzymatique témoin. Le composé de référence d'inhibition standard est la staurosporine,

20 qui est testée dans chaque expérience à plusieurs concentrations pour obtenir une courbe d'inhibition à partir de laquelle on calcule : la valeur de l'IC₅₀ (concentration induisant 50 % d'inhibition)

Référence bibliographique

Doe, C., Bentley, R., Behm, D.J., Lafferty, R., Stavenger, R., Jung, D., Bamford, M.,

25 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. et Hu, E. (2007), Novel Rho kinase inhibitors with anti-inflammatory and vasodilatory activities. J. Pharmacol. Exp. Ther., 320: 89.

-275-

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

Test fonctionnel (aorte de rat)

Etude de la réactivité vasculaire sur segments aortiques de rat.

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

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

-276-

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

Les anneaux sont recontractés avec la PHE (10^{-6} M) puis après la stabilisation de la contraction, le produit ou son solvant est ajouté en concentrations cumulatives, 5 concentrations sont testées: 10^{-8} M, 10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M et 3×10^{-5} M (si le produit est solubilisé dans le DMSO) ou 10^{-4} M (si H₂O est le solvant du produit).

Analyse des résultats

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

$$\% \text{ de contraction } B(t) = [x \text{ (mg) de tension (composé) } B(t) / y \text{ (mg) de tension maximale (PHE) } B] \times 100.$$

Les courbes concentration-réponses obtenues sont analysées et permettent de déterminer la valeur IC₅₀ de chaque produit (IC₅₀: concentration de produit nécessaire pour inhiber 50 % de la contraction maximale induite par la PHE), l'estimation de la valeur IC₅₀ des courbes concentration-réponses étant obtenue par régression non linéaire.

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

-277-

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

Evaluation sur la pression artérielle (rats RSH)

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

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

-278-

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

-279-

Compositions pharmaceutiques

Comprimés obtenus par granulation humide

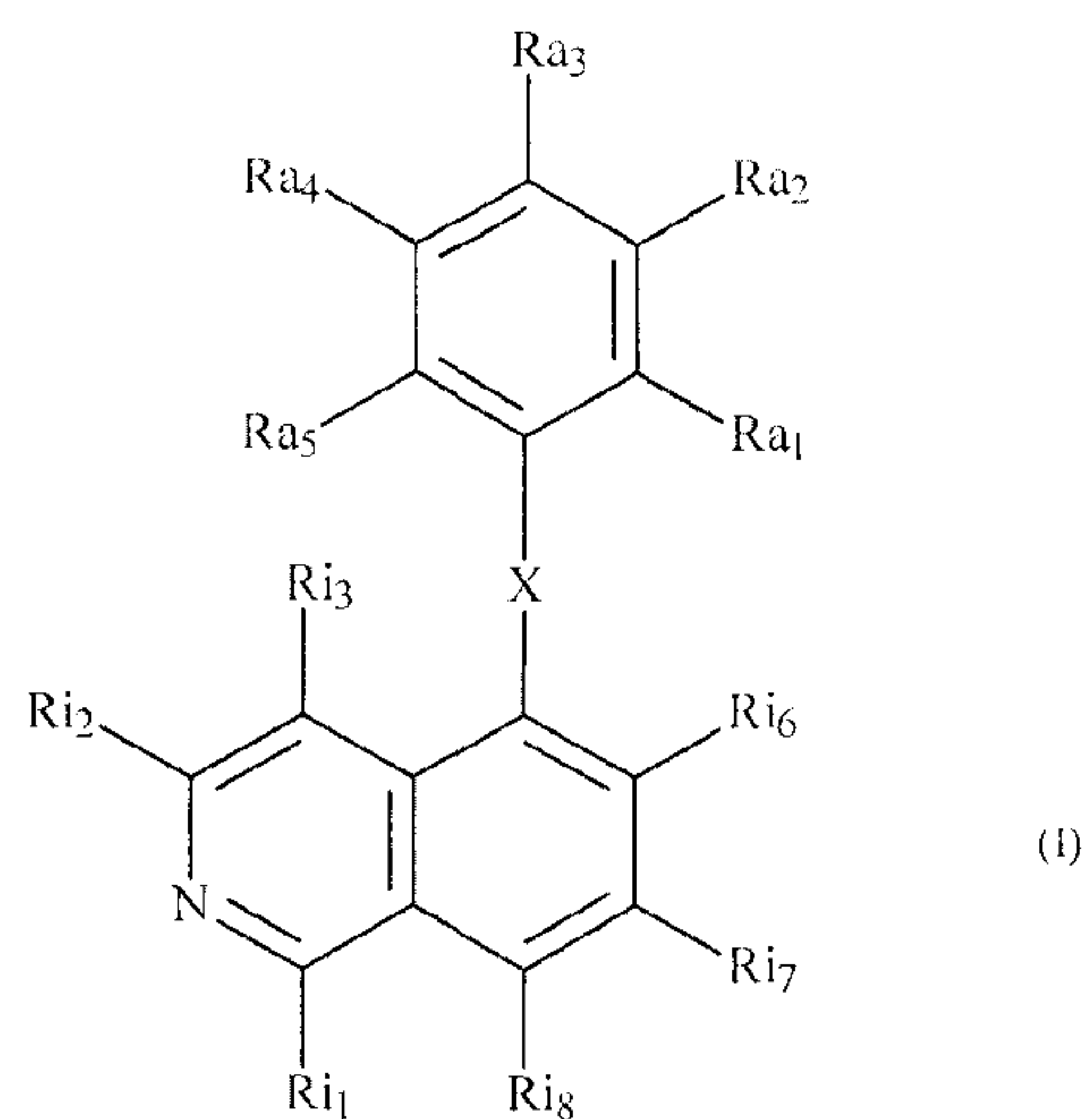
Constituants	Quantité %
Composé de formule (I)	10
Lactose poudre normale	qsp 100
Amidon de maïs	20
PVP K30	7
Carboxyméthylamidon de pomme de terre, sel de sodium faiblement réticulé	3
Silice colloïdale	0.2
Stéarate de magnésium	0.5

Comprimés obtenus par compression directe :

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

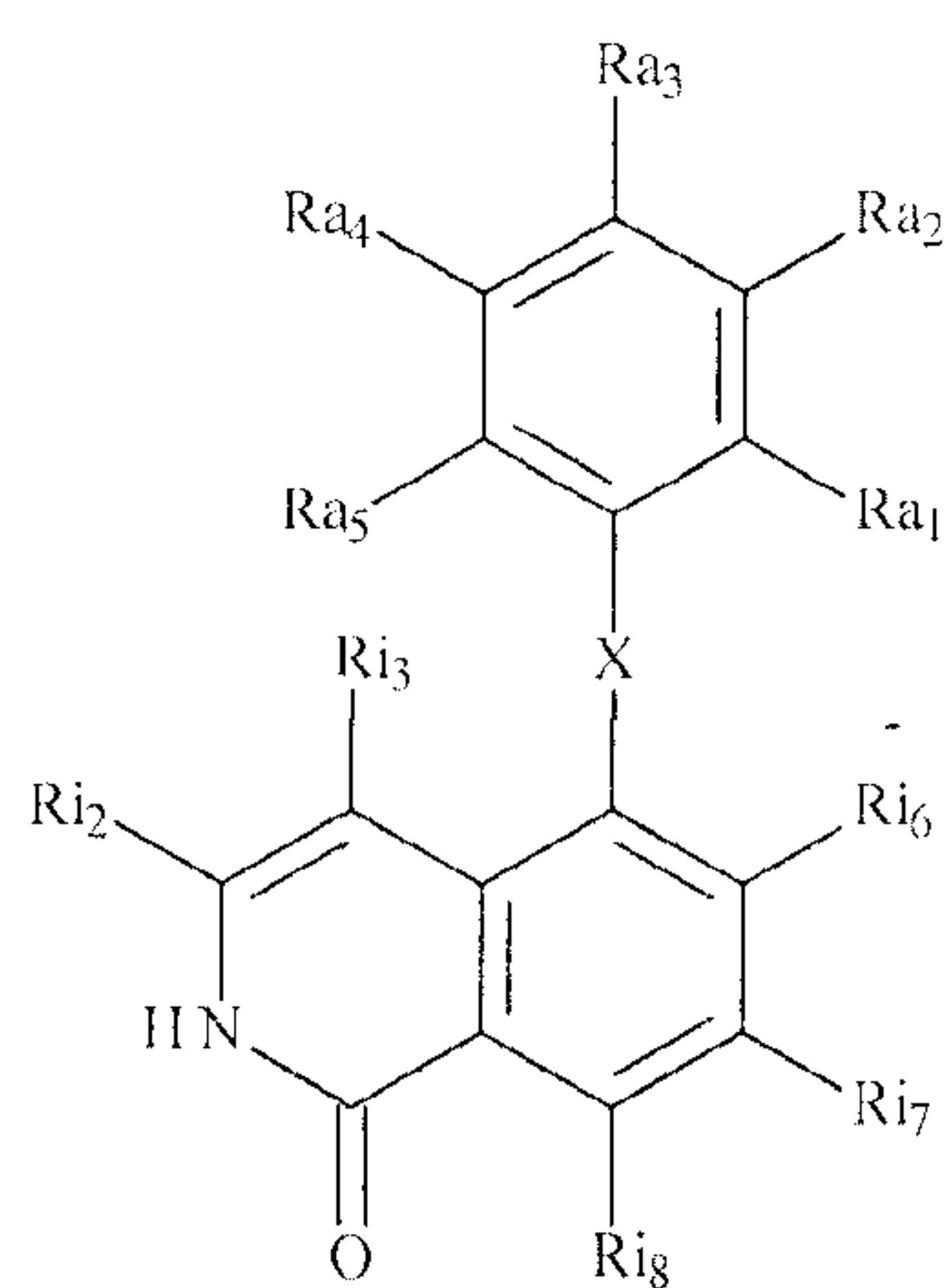
REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



dans laquelle :

- X représente un groupement $-C(=O)-$, $-CH(OH)-$ ou $-CH_2-$,
- Ri1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle, étant entendu que le composé de formule (I) pour lequel Ri1 représente un groupement hydroxyle peut être représenté sous la forme tautomère suivante :



- R_{i2} et R_{i3} , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupement (C_1-C_6) alkyle ou un atome d'halogène,
- R_{i6} , R_{i7} et R_{i8} , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène,
- R_{a1} et R_{a5} , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement $-O(C_1-C_6)$ alkyle ou un groupement (C_1-C_6) alkyle,
- R_{a2} représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement hydroxyle, un groupement $-O(C_1-C_6)$ alkyle, un groupement $-(C_1-C_6)$ alkyle, un hétérocycle azoté possédant de 3 à 7 chaînons ou un groupement $-O-(CH_2)_m-NR'R''$,
- R_{a3} représente un atome d'hydrogène, un groupement $-O(C_1-C_6)$ alkyle, un groupement $-(C_1-C_6)$ alkyle, un hétérocycle azoté possédant de 3 à 7 chaînons ou un groupement $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$
- R_{a4} représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement $-O(C_1-C_6)$ alkyle, un groupement $-(C_1-C_6)$ alkyle, ou un groupement $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$,

étant entendu que :

- R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} et R_{a5} ne peuvent représenter simultanément un atome d'hydrogène,
 - R_{a3} et R_{a4} ne peuvent représenter simultanément un groupement $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$,
 - R_{a1} et R_{a2} forment éventuellement ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un hétérocycle possédant de 4 à 7 chaînons choisi parmi le tétrahydrofurane, le 1,4-dioxane, le tétrahydropyrane, la tétrahydro-2*H*-pyran-4-amine ou la 1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)méthanamine, et
 - R_{a2} et R_{a3} peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle hydrogénocarboné possédant de 4 à 7 chaînons choisi parmi le cyclopentane, la cyclopentanamine, le *N*-cyclopentylglysinamide ou la 1-méthylcyclopentanamine,
- m est un nombre entier dont la valeur est fixée à 1, 2 ou 3,
 - R' et R'' , identiques ou différents, représentent chacun des groupements $-(C_1-C_6)$ alkyle, ou bien forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle possédant de 3 à 7 chaînons,

- Ry₁ représente un atome d'hydrogène, un groupement -(C₁-C₆)alkyle, un groupement -CH₂-cyclohexyle ou un groupement 3-méthoxyphényle,
- Ry₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupement -(C₁-C₆)alkyle,
- Ry₃ représente :
 - un atome d'hydrogène,
 - un groupement -C(=O)-CHRy₄-NHRy₅ avec Ry₄ représentant un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle et Ry₅ représentant un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, ou
 - un groupement -(C₁-C₆)alkyle qui est éventuellement substitué par un groupement hydroxyle, un groupement -O(C₁-C₃)alkyle, un groupement cyclohexyle ou un groupement méthylsulfonyl,

ou Ry₁ et Ry₂ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un groupement cyclopropane, cyclobutane ou tétrahydropyrane,

ou Ry₂ et Ry₃ forment ensemble avec les atomes de carbone et d'azote qui les portent respectivement un groupement pyrrolidine ou pipéridine,

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

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que X représente un groupement -C(=O), ses isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.
3. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que Ri₁ représente un groupement hydroxyle, étant entendu que ledit composé peut être représenté sous sa forme tautomère, ses isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.
4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que Ri₂, Ri₆, Ri₇ et Ri₈ représentent chacun un atome d'hydrogène, ses isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que Ra_1 et Ra_5 représentent chacun un atome de fluor, ses isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.
6. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que Ra_3 ou Ra_4 représente un groupement $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$, ses isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.
7. Composé de formule (I) selon la revendication 6, caractérisé en ce que :
 - R_{y1} représente un atome d'hydrogène ou un groupement $-(C_1-C_6)alkyle$,
 - R_{y2} représente un groupement $-(C_1-C_6)alkyle$,
 - R_{y3} représente un atome d'hydrogène,ses isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.
8. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que :
 - X représente un groupement $-C(=O)-$,
 - Ri_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle,
 - Ri_2 , Ri_6 , Ri_7 et Ri_8 représentent chacun un atome d'hydrogène et Ri_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement $(C_1-C_6)alkyle$,
 - Ra_1 et Ra_5 , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou de fluor, ou un groupement $(C_1-C_6)alkyle$,
 - Ra_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement $-(C_1-C_6)alkyle$,
 - Ra_3 représente un atome d'hydrogène, un groupement pipéridine, ou un groupement $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$,
 - Ra_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$, étant entendu que Ra_3 et Ra_4 ne peuvent représenter simultanément un groupement $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$, et que :

- Ra_3 représentant un groupement $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$, Ra_1 et Ra_2 peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un groupement tétrahydrofurane, 1,4-dioxane ou tétrahydropyrane, ou
- Ra_3 représentant un atome d'hydrogène, Ra_1 et Ra_2 peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un groupement tétrahydro-2*H*-pyran-4-amine ou 1-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)méthanamine, ou
- Ra_2 et Ra_3 peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un groupement cyclopentanamine ou 1-méthylcyclopentanamine,
- R_{y1} représente un atome d'hydrogène, un groupement $-(C_1-C_6)$ alkyle, ou un groupement $-CH_2$ -cyclohexyle,
- R_{y2} représente un atome d'hydrogène ou un groupement $-(C_1-C_6)$ alkyle,
- R_{y3} représente un atome d'hydrogène ou un groupement $-(C_1-C_6)$ alkyle qui est éventuellement substitué par un groupement hydroxyle,

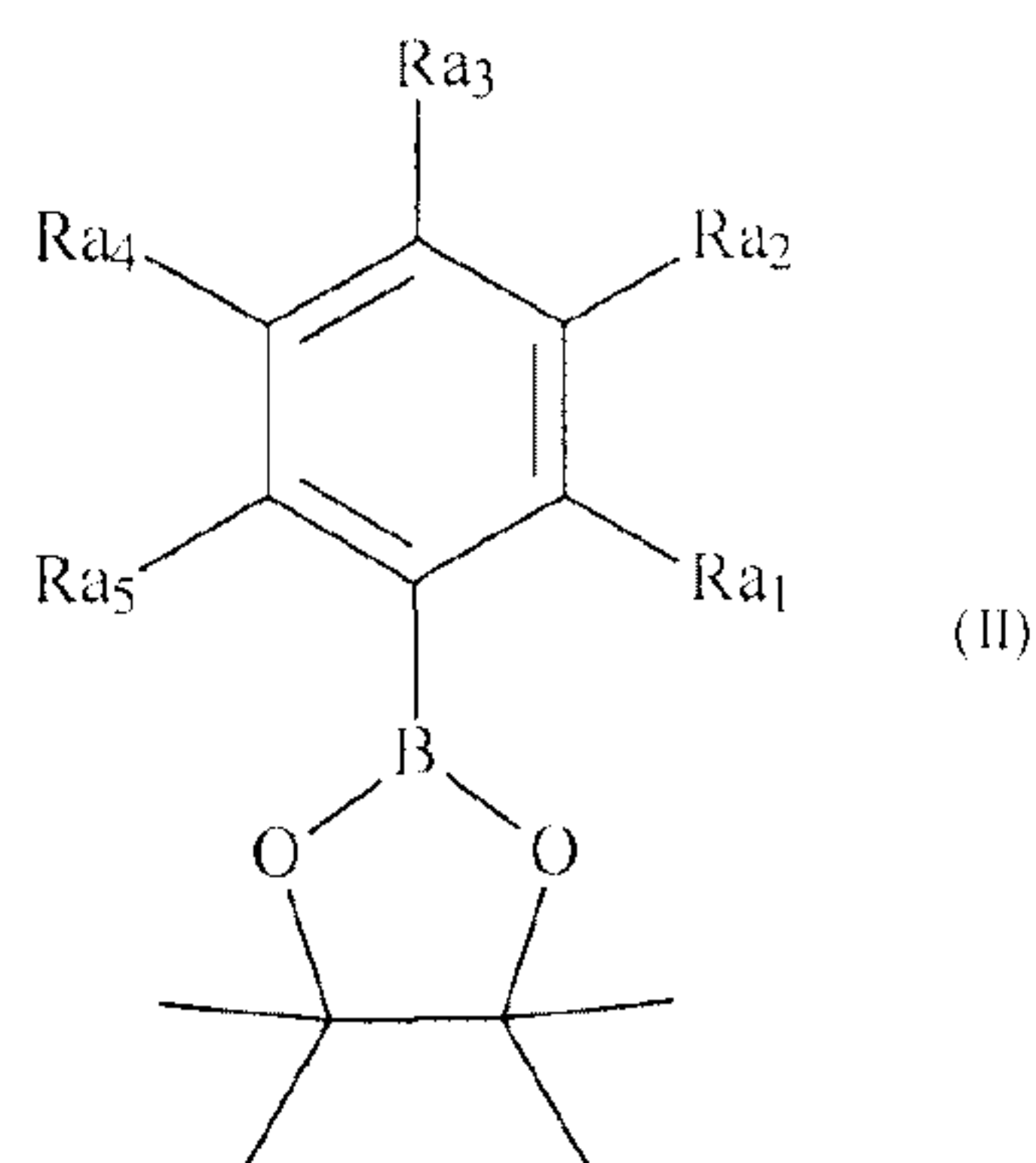
ses isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates.

9. Composé de formule (I) selon la revendication 1 choisi parmi le groupe constitué de:
- la [4-(1-aminoéthyl)-2,6-difluorophényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone ainsi que ses isomères optiques et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
 - la [4-((1*R*)-1-aminoéthyl)-2,6-difluorophényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
 - la [4-(1-aminoéthyl)-2,6-difluorophényl](1-hydroxyisoquinoléin-5-yl)méthanone ainsi que ses isomères optiques et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
 - la 1-[3,5-difluoro-4-(isoquinoléin-5-ylméthyl)phényl]éthanamine ainsi que ses isomères optiques et ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
 - le {4-[(1*S*)-1-aminoéthyl]-2,6-difluorophényl}(isoquinoléin-5-yl)méthanol ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
 - la [4-(2-aminopropan-2-yl)-2,6-difluorophényl](isoquinoléin-5-yl)méthanone ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,

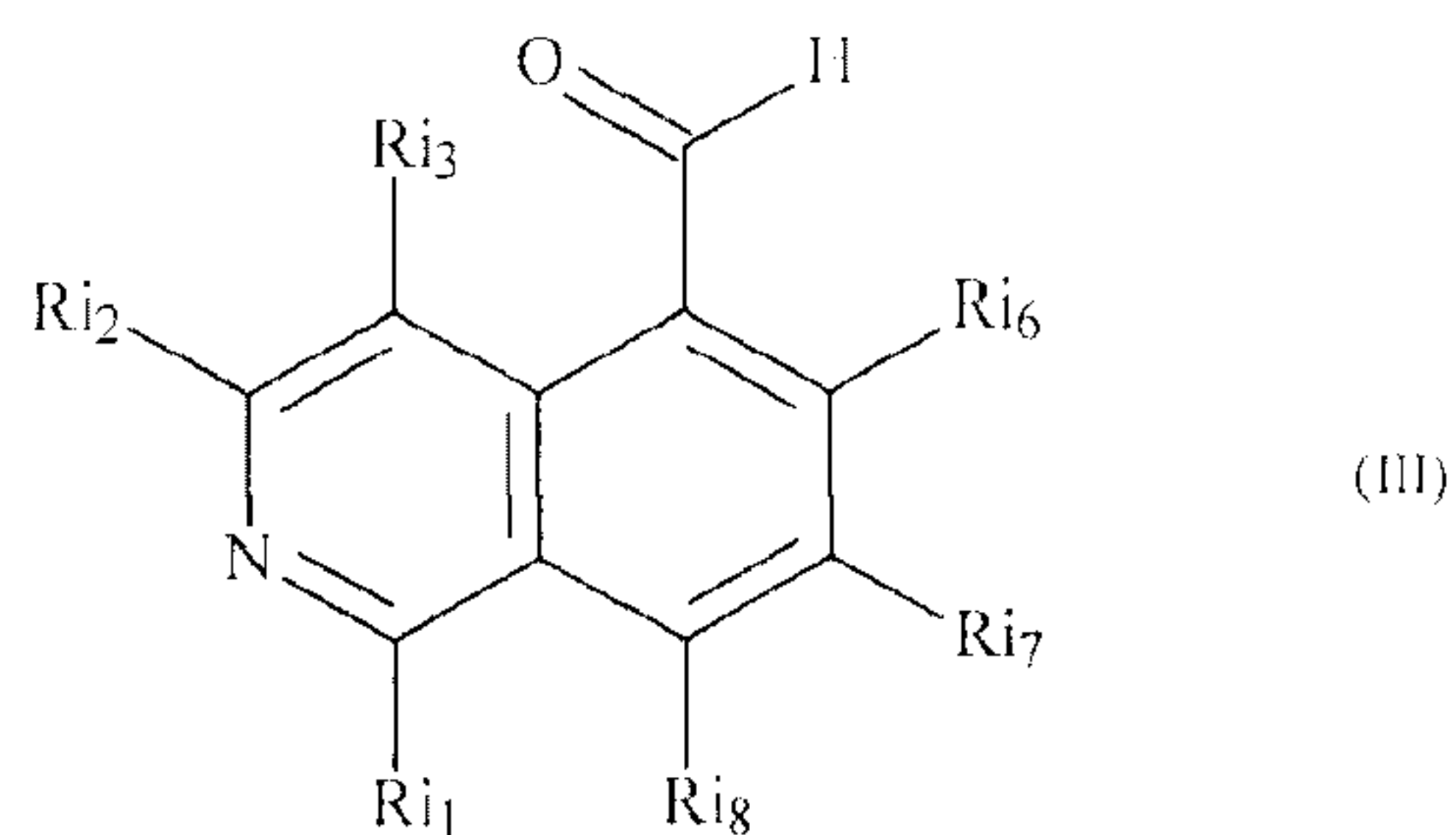
- la 5-[4-(2-aminopropan-2-yl)-2,6-difluorobenzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et leurs hydrates,
- la 5-[4-(1-aminoéthyl)-2-fluoro-3-méthoxybenzoyl]isoquinoléin-1(2*H*)-one ainsi que ses isomères optiques et leur sels d'addition à un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

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

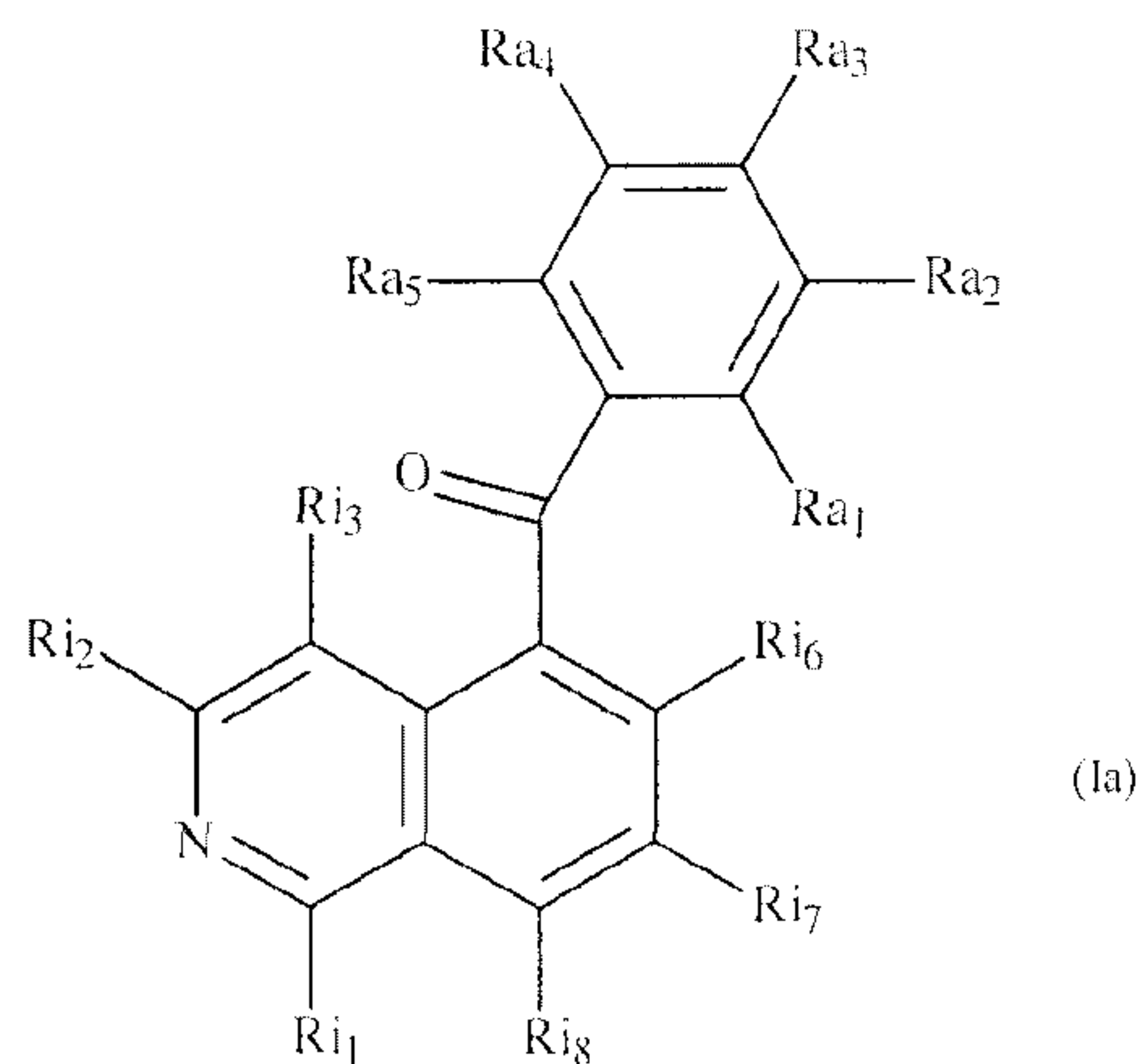
10. Procédé de synthèse des composés de formule (Ia), cas particuliers des composés de formule (I) telle que définie selon la revendication 1, pour lesquels X représente un groupement -C(=O), caractérisé en ce que les composés de formule (Ia) sont préparés à partir d'un composé de formule (II) :



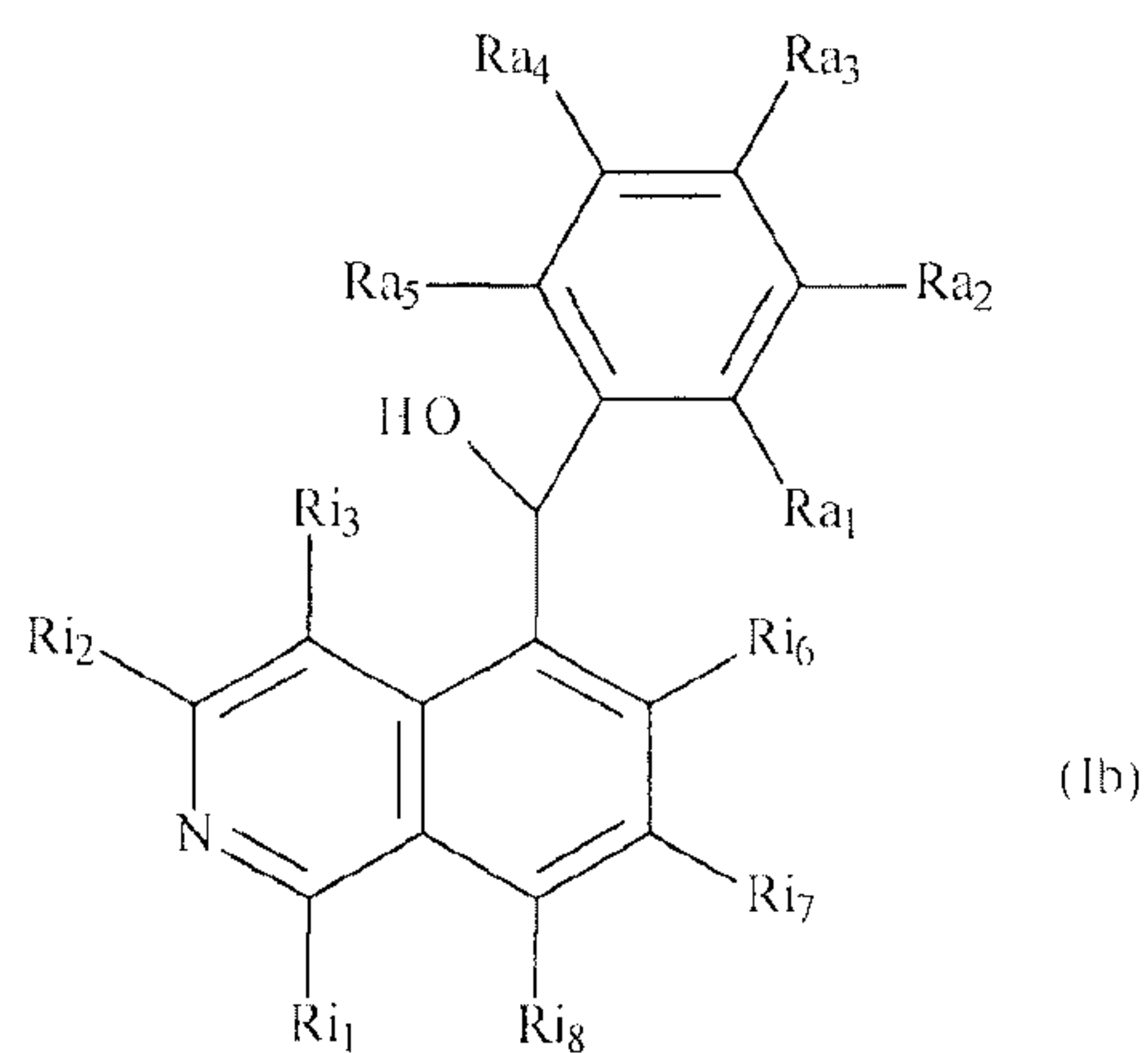
qui est soumis à une réaction de couplage avec le composé de formule (III) :



en présence d'un catalyseur au rhodium ou au palladium, d'une phosphine et d'une base dans un solvant organique,
pour conduire au composé de formule (Ia) :

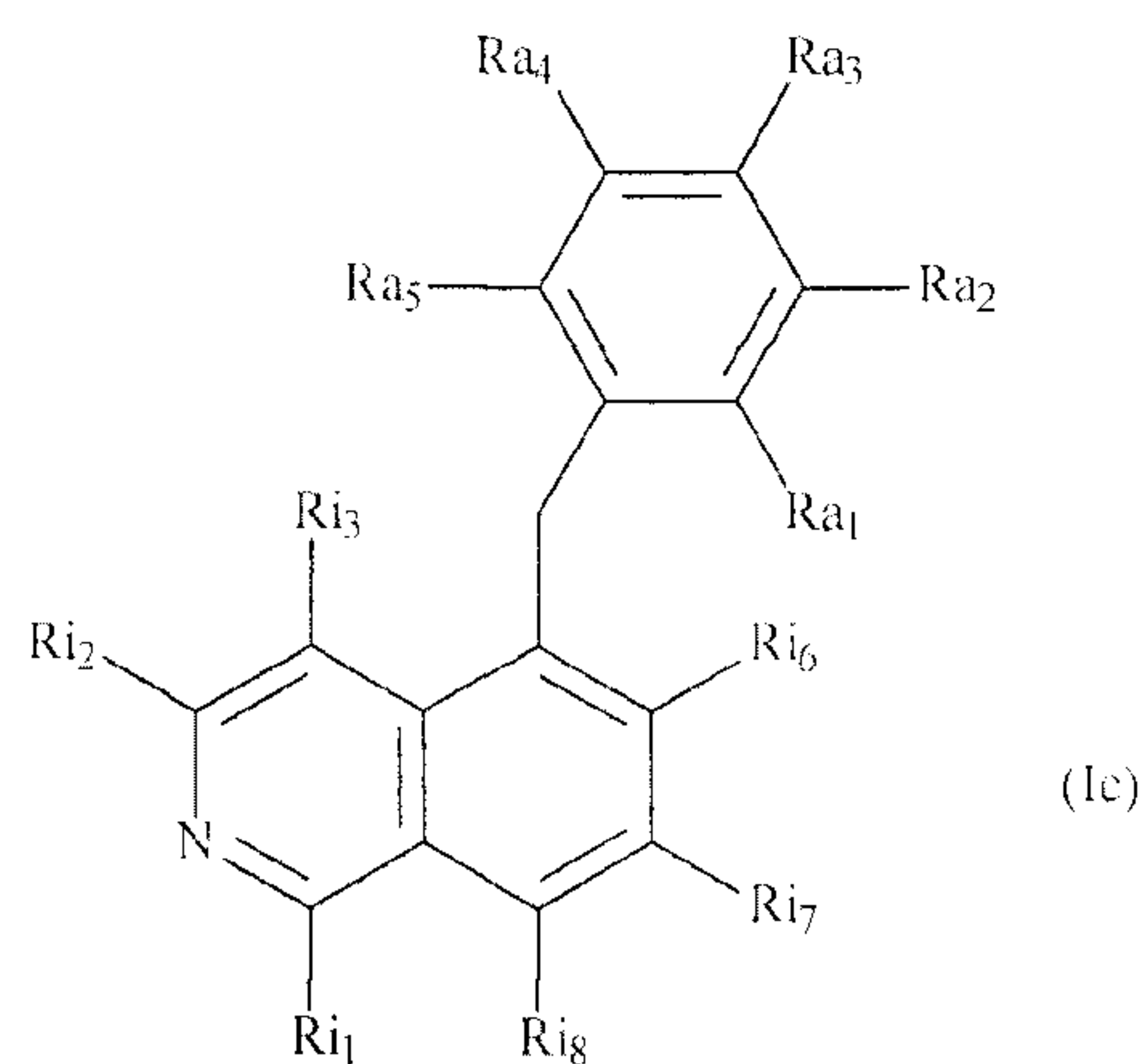


11. Procédé de synthèse des composés de formule (Ib), cas particuliers des composés de formule (I) telle que définie selon la revendication 1, pour lesquels X représente un groupement -CH(OH)- :



caractérisé en ce que l'on prépare des composés de formule (Ia) selon le procédé de la revendication 10, et les composés de formules (Ib) sont préparés à partir dedit composés de formule (Ia) par une réaction de réduction en présence de tétraborohydrure de sodium.

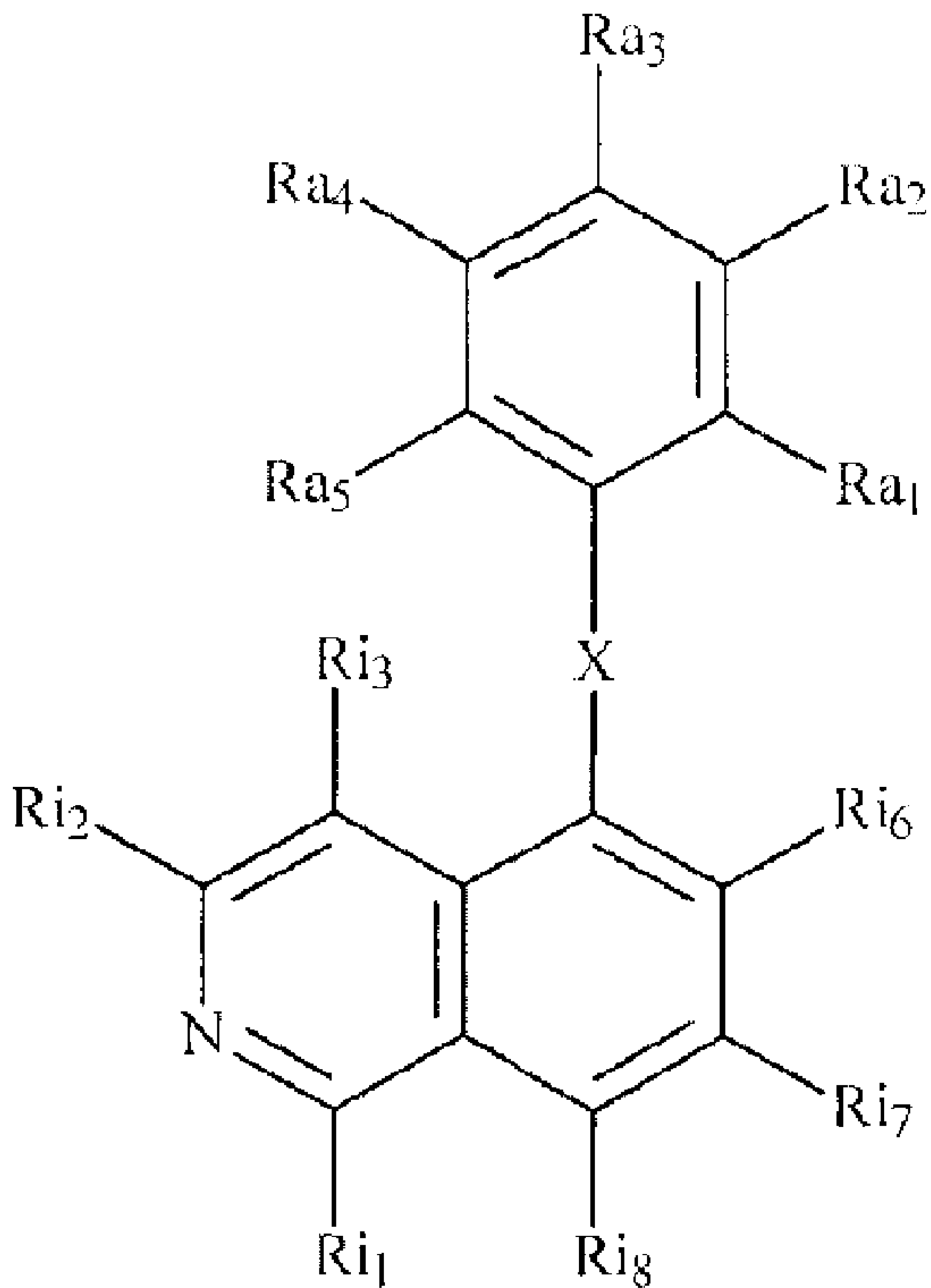
12. Procédé de synthèse des composés de formule (Ic), cas particuliers des composés de formule (I) telle que définie selon la revendication 1, pour lesquels X représente un groupement $-CH_2-$



caractérisé en ce que l'on prépare des composés de formule (Ib) selon le procédé de la revendication 11, et les composés de formules (Ic) sont préparés à partir dedit composés de formule (Ib) par une réaction de réduction en présence d'acide trifluoroacétique et de triéthylsilane.

13. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.
14. Composition pharmaceutique selon la revendication 13, utilisée pour le traitement ou la prévention des pathologies qui résultent de l'activation de la voie RhoA/ROCK et de la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine.

15. Composition pharmaceutique selon la revendication 14, utilisée pour le traitement ou la prévention de l'hypertension artérielle systémique, de l'hypertension artérielle pulmonaire, de l'angor, de l'infarctus du myocarde, de la resténose post-angioplastie, de l'anévrisme aortique, de l'occlusion des artères périphériques, de l'athérosclérose, de la fibrose cardiaque et de l'insuffisance cardiaque.
16. Composition pharmaceutique selon la revendication 15, utilisée pour le traitement ou la prévention de l'hypertension artérielle systémique.
17. Composition pharmaceutique selon la revendication 14, utilisée pour le traitement ou la prévention du glaucome et des pathologies de la cornée.
18. Composition pharmaceutique selon la revendication 14, utilisée pour le traitement ou la prévention de la dysfonction érectile, des maladies pulmonaires broncho-obstructives, de la fibrose intestinale post-radiation, de la sclérose systémique cutanée, de la fibrose pulmonaire associée à l'hypertension artérielle pulmonaire, des maladies hépatiques, de la fibrose et la glomérulo-sclérose rénale, du diabète, de l'hyperglycémie, de l'insulino-résistance, des néphropathies diabétiques induites ou non par l'hypertension, des maladies thrombotiques, du vaso-spasme cérébral et de l'ischémie cérébrale résultante.



(I)