



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) BR 112016017679-0 B1**



**(22) Data do Depósito:** 20/02/2015

**(45) Data de Concessão:** 26/07/2022

**(54) Título:** COMPOSTOS DERIVADOS DE 5-BENZILISOQUINOLINA PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES, PROCESSO PARA A SÍNTESE DOS REFERIDOS COMPOSTOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA OS CONTENDO

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

**(30) Prioridade Unionista:** 21/02/2014 FR 1451389.

**(73) Titular(es):** LES LABORATOIRES SERVIER.

**(72) Inventor(es):** STEFANO CHIMENTI; CHRISTINE COURCHAY; AIMÉE DESSINGES; FRANÇOISE GELLIBERT; BERTRAND GOUMENT; MARC KONNERT; JEAN-LOUIS PEGLION; CHRISTOPHE POITEVIN; JEAN-PAUL VILAINE; NICOLE VILLENEUVE.

**(86) Pedido PCT:** PCT FR2015050415 de 20/02/2015

**(87) Publicação PCT:** WO 2015/124877 de 27/08/2015

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 29/07/2016

**(57) Resumo:** DERIVADOS DE 5-BENZILISOQUINOLINA PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES. A invenção refere-se a novos derivados de isoquinolina de fórmula (I), à síntese dos mesmos, e ao uso dos mesmos na prevenção e/ou tratamento de patologias resultantes da ativação da série de reação de RhoA/ROCK e a fosforilação da cadeia leve de miosina. X representa um grupo -C(=O), -CH(OH)- ou -CH<sub>2</sub>-, e os outros substituintes representam vários grupos tais como aqueles definidos na reivindicação 1.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS DERIVADOS DE 5-BENZILISOQUINOLINA PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES, PROCESSO PARA A SÍNTESE DOS REFERIDOS COMPOSTOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA OS CONTENDO**".

[001] A presente invenção refere-se a novos compostos de isoquinolina, a sua síntese e ao seu uso na prevenção e/ou tratamento de patologias que são o resultado da ativação da série de reação de RhoA/ROCK e fosforilação da cadeia leve de miosina.

[002] Sob o efeito de agonistas, tal como a angiotensina II, 5-hidroxitriptamina ou endotelina, a proteína de membrana de RhoA, que pertence à família de proteínas de ligação de GTP pequenas, adquire a configuração ligada a GTP ativa, sob o controle de fatores de troca de adenil nucleotídeo específicos. Esta forma de membrana ativa permite a ligação à proteína de Rho-quinase e ativação da mesma.

[003] Rho-quinase é uma serina/treonina quinase com uma massa molecular de 160 kdaltons e um dos muitos alvos da proteína de RhoA. Duas isoformas de Rho-quinase, Rho-quinase  $\beta$ /ROCK  $\beta$ /p160ROCK ou ROCK1 e Rho-quinase  $\alpha$ /ROCK  $\alpha$  ou ROCK2, que são codificadas por dois diferentes genes, foram identificados. As duas isoformas são expressas ubiquamente, ROCK2 especialmente nas células do músculo liso vascular, o coração e o cérebro. ROCK1 está expressa preferencialmente nos tecidos não nervosos tais como os pulmões, o fígado, o baço, os rins e os testículos. Estas duas isoformas partilham 92% de homologia em seu domínio de quinase. A ativação de ROCK por RhoA-GTP leva à fosforilação e inibição de uma subunidade regulamentar de miosina fosfatase e desse modo permite a cadeia leve de miosina ser mantida em estado fosforilado, independentemente da concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular (um processo conhecido como a sensibilização de  $\text{Ca}^{2+}$ ). A fosforilação da



cadeia leve de miosina é responsável por aumentar a contratilidade do citoesqueleto de actina, que é o resultado do deslizamento entre os filamentos de actina e miosina.

[004] A ativação da série de reação de RhoA/ROCK está envolvida nas seguintes disfunções e nas patologias associadas com isso:

- vasoconstrição por aumento do tônus miogênico (Rattan et al, Pharmacological Sciences, 880 :1-10, 2011),

- formação de fibras de estresse e contração celular (Kaibuchi et al, Sciences, 275 : 1308, 1997),

- hipertensão arterial sistêmica (Uehata et al, Nature, 389 : 990-993, 1997; Pacaud et al, P. Nat. Rev. Cardiol .,7(11) : 637-647, 2010),

- hipertensão arterial pulmonar (Jankov et al, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 299 :H1854-H1864, 2010; Fukumoto et al, Heart, 91 : 391-392, 2005) e fibrose pulmonar associada (Duong-Quy et al, J. Fran. Viet. Pneu., 03(08) : 1-74, 2012),

- aumento na pressão intraocular, retinopatia e glaucoma resultante deste (Acott et al, Curr Opin Ophtalmol, 23(2) : 135-43, 2012; Tanihara et al, Curr Eye Res, 36(10) : 964-70, 2011; Rossetti et al, Expert. Opin. Investig. Drugs, 20(7) :947-959, 2011; Chen et al, Clin. Ophtalmol, 5 : 667-677, 2011; Rao et al, J Glaucoma, 21 :530-538, 2012, Zhong et al, Int J Oncol, 43(5) :1357-67, 2013; Van de Velde, Acta Ophtalmologica, 91 : s252, 2013), distrofia da córnea devido à proliferação de células endoteliais (Kinoshita et al, Cornea, 32(8) : 1167-1170, 2013),

- vasoespasma da artéria coronária, angina de peito, infarto miocárdico (Kandabashi et al, Circulation, 101 : 1319-1323, 2000; Shimokawa et al, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol, 301 : H287-H296, 2011),



- disfunção endotelial por regulação negativa da produção de NO e aterosclerose (Shimokawa et al, Cardiovasc . Res. 51 : 169-177, 2001),
- aneurisma aórtico, oclusão das artérias periféricas (Shimokawa et al, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 301 : H287-H296, 2011),
- disfunção erétil (Chitaley et al, Int J Impot Res, 24(2) : 49-60, 2012),
- proliferação, mobilidade das células endoteliais e angiogênese (Imamura et al, Biochem, Biophys Res, 269(2) : 633-640, 2000),
- viscosidade de sangue aumentada e nível de fibrinogênio (Zhang et al, Central South Pharmacy, 3,035, 2008),
- diferenciação de fibroblastos cardíacos em miofibroblastos (Kalluri et al, J. Cell. Physiol. 225 :631-637, 2010; Sabbadini et al, Circ.Res., 82 : 303-312, 2009; Rohr, Heart Rhythm, 6(6) : 848-856, 2009),
- remodelagem ventricular e fibrose cardíaca após infarto miocárdico (Hattori et al, Circulation, 109 : 2234-2239, 2004; Krum et al, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 294 : H1804-H1814, 2008; Entman et al, Cardiovasc. Res., 83 : 511-518, 2009; Liu et al, Toxicology Letters, 211 : 91-97, 2012) e insuficiência cardíaca (Kishi et al, Circulation, 111 : 2741-2747, 2005),
- proliferação das células do músculo liso e reestenose (Shimokawa et al, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 301 : H287-H296, 2011),
- diabetes, hiperglicemia, resistência à insulina, nefropatias diabéticas (Kikuchi et al, J. Endocrinol., 192 : 595-603, 2007; Kolavennu et al, Diabetes, 57 :714-723, 2008) e insuficiência renal, fibrose renal, nefroesclerose (Matsuoka et al, J Hypertens,



26(9) :1837-48, 2008),

- ativação dos astrócitos do fígado e doenças hepáticas tais como cirrose, hepatite e câncer (WO2000064478A1, 2000),

- diferenciação de fibroblastos dérmicos humanos na esclerose sistêmica cutânea (Distler et al, Arthritis e Rheumatism, 58(8) : 2553-2564, 2008),

- fibrose intestinal pós-radioterapia por diferenciação das células do músculo liso (Vozenin-Brotons et al, Gut, 54(3):336-343, 2005),

- aderência, migração, fagocitose dos macrófagos e doenças inflamatórias (Schwartz et al, the EMBO Journal, 26 : 505-515, 2007; Doe et al, J.Pharmacol.Exp.Ther., 320 :89-98, 2007),

- vasoespasma cerebral e isquemia resultants deste com disfunção neurológica (Shibuya et al, J. Neurol. Science, 238 : 31-39, 2005),

- degeneração neuronal tal como doença de Alzheimer (Zhou et al, Science, 302 : 1215-1217, 2003; Song et al, CNS Neurosci. Ther . 19, 603-610, 2013),

- dor neuropática (Xiao et al, Brain, Behaviour e Immunity, 23(8) : 1083-88, 2009),

- recuperação neurológica após lesão na medula espinhal (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),

- proliferação e migração celular (Feng et al, Current Topics in Medical Chemistry, 9, 704-723, 2009; Utsunomiya et al, Biochemical e Biophysical Research Communication, 402 :725-730,2010),

- formação de metástases e desenvolvimento do câncer de mama, pulmão, cólon, cérebro, cabeça e pescoço (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),

- ativação de osteoclastos (migração) e de reabsorção óssea (Hruska et al, J Biol chem, 278(31) : 29086-97, 2003),

- contração das células do músculo liso brônquicas, doenças broncho-pulmonares crônicas e asma (Mori et al, Am. J. Resp. Cell. Mol. Biol., 20(6) : 1190-1200, 1999; Kanaide et al, Br J Pharmacol, 132 : 111-118, 2001),

- aumento da série de reação de sinalização de SREBP (elemento de ligação de resposta ao esterol) sob o efeito da tensão do cisalhamento e ativação do gene codificando para o receptor de LDL (Lin et al, Cir. Res., 92(12) : 1296-1304, 2003).

[005] Consequentemente, um composto que teve a capacidade de inibir a Rho-quinase e fosforilação da cadeia leve de miosina pode prevenir ou tratar doenças cardiovasculares ou não cardiovasculares tais como: hipertensão arterial sistêmica, hipertensão arterial pulmonar, glaucoma, retinopatias, degeneração do nervo óptico, patologias da córnea, doenças coronárias tais como angina, infarto miocárdico, reestenose pós-angioplastia, aneurisma aórtico, oclusão das artérias periféricas, aterosclerose, fibrose cardíaca e insuficiência cardíaca, disfunção erétil, doenças pulmonares bronco-obstrutivas tal como asma ou síndrome da angústia respiratória em adultos, fibrose intestinal pós-irradiação, esclerose sistêmica cutânea, fibrose pulmonar associada com hipertensão arterial pulmonar, a prevenção ou tratamento de doenças hepáticas, fibrose renal e glomeruloesclerose, nefropatias diabéticas induzidas ou não induzidas por hipertensão, doenças trombóticas, vasoespasma cerebral e isquemia cerebral resultante, dor neuropática, doenças neuronais degenerativas tais



como doença de Alzheimer, doenças inflamatórias, o desenvolvimento do câncer e sua progressão por metástases, osteoporose, metabolismo lipídico.

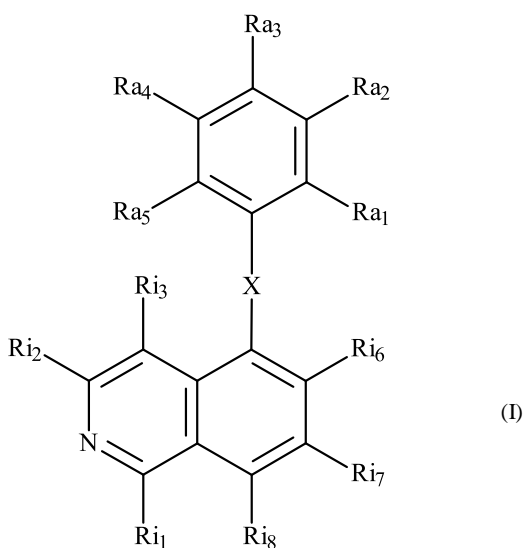
[006] Inibidores de Rho-quinase tendo um esqueleto de isoquinolina são descritos em vários pedidos de patente.

[007] Pode ser mencionado, por exemplo, pedido WO2005/035 503, que descreve inibidores de Rho-quinase para o tratamento do glaucoma.

[008] Pedido EP 0 187 371 descreve inibidores de Rho-quinase tendo um esqueleto de isoquinolina com um grupo funcional de sulfonamida para o tratamento de glaucoma, e em particular Fasudil.

[009] Menção pode da mesma forma ser feita aos pedidos de patente WO2007/000 240, WO2007/012 421, WO2007/012 422, WO2008/077 550, WO2008/077 552, WO2008/077 553, WO2008/077 554, WO2008/077 555, WO2008/077 556, WO2009/156 092, WO2009/156 099 e WO2009/156 100, que descrevem inibidores de Rho-quinase para uso no tratamento de hipertensão e glaucoma.

[0010] A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I)



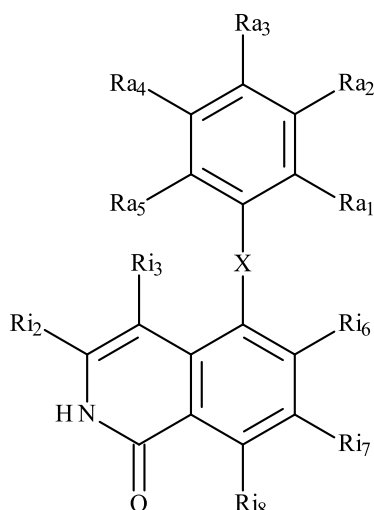
[0011] em que:

- X representa um grupo -C(=O)-, -CH(OH)- ou -CH<sub>2</sub>-,



-  $R_{i1}$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo hidroxila,

[0012] sendo entendido que os compostos de fórmula (I) em que  $R_{i1}$  representa um grupo hidroxila pode ser representado pela seguinte forma tautomérica:



-  $R_{i2}$  e  $R_{i3}$ , que podem ser idênticos ou diferentes, representam cada qual um átomo de hidrogênio, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquila ou um átomo de halogênio,

-  $R_{i6}$ ,  $R_{i7}$  e  $R_{i8}$ , que podem ser idênticos ou diferentes, representam cada qual um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio,

-  $R_{a1}$  e  $R_{a5}$ , que podem ser idênticos ou diferentes, representam cada qual um átomo de hidrogênio ou halogênio, um grupo -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquila ou um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquila,

-  $R_{a2}$  representa um átomo de hidrogênio ou halogênio, um grupo hidroxila, um grupo -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquila, um grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquila, um heterociclo contendo nitrogênio tendo de 3 a 7 membros no anel, ou um grupo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR'R'',

-  $R_{a3}$  representa um átomo de hidrogênio, um grupo -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquila, um grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquila, um heterociclo contendo nitrogênio tendo de 3 a 7 membros no anel, ou um grupo -



$\text{CR}_{Y_1}\text{R}_{Y_2}\text{NH}(\text{R}_{Y_3})$ ,

-  $\text{Ra}_4$  representa um átomo de hidrogênio ou halogênio, um grupo  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$ , um grupo  $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$ , ou um grupo  $-\text{CR}_{Y_1}\text{R}_{Y_2}\text{NH}(\text{R}_{Y_3})$ ,

[0013] sendo entendido que:

- $\text{Ra}_1$ ,  $\text{Ra}_2$ ,  $\text{Ra}_3$ ,  $\text{Ra}_4$  e  $\text{Ra}_5$  podem não simultaneamente representar um átomo de hidrogênio,

- $\text{Ra}_3$  e  $\text{Ra}_4$  podem não simultaneamente representar um grupo

$-\text{CR}_{Y_1}\text{R}_{Y_2}\text{NH}(\text{R}_{Y_3})$ ,

- $\text{Ra}_1$  e  $\text{Ra}_2$  podem formar-se juntamente com os átomos de carbono transportando um heterociclo tendo de 4 a 7 membros no anel escolhido de tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, tetra-hidropirano, tetra-hidro-2*H*-piran-4-amina e 1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)metanamina, e

- $\text{Ra}_2$  e  $\text{Ra}_3$  podem formar-se juntamente com os átomos de carbono transportando um anel de hidrocarboneto tendo de 4 a 7 membros no anel escolhido de ciclopentano, ciclopentanamina, *N*-ciclopentilglicinamida e 1-metilciclopentanamina,

-  $m$  é um número inteiro, o valor do qual é fixado em 1, 2 ou 3,

-  $\text{R}'$  e  $\text{R}''$ , que podem ser idênticos ou diferentes, representam cada qual grupos  $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$  ou formam-se juntamente com o átomo de nitrogênio transportando um heterociclo tendo de 3 a 7 membros no anel,

-  $\text{R}_{Y_1}$  representa um átomo de hidrogênio, um grupo  $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$ , um grupo  $-\text{CH}_2\text{-ciclo-hexila}$ , ou um grupo 3-metoxifenila,

-  $\text{R}_{Y_2}$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo  $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$ ,

-  $\text{R}_{Y_3}$  representa:



- um átomo de hidrogênio,
- um grupo  $-C(=O)-CHRy_4-NHRy_5$  em que  $Ry_4$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo  $(C_1-C_6)$ alquila e  $Ry_5$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo metila, ou

- um grupo  $-(C_1-C_6)$ alquila que pode ser substituído por um grupo hidroxila, um grupo  $-O(C_1-C_3)$ alquila, um grupo ciclo-hexila ou um grupo metilsulfonila,

[0014] ou  $Ry_1$  e  $Ry_2$  formam-se juntamente com o átomo de carbono transportando um grupo ciclopropano, ciclobutano ou tetra-hidropirano,

[0015] ou  $Ry_2$  e  $Ry_3$  formam-se juntamente com os átomos de carbono e nitrogênio transportando, respectivamente, um grupo pirrolidina ou piperidina,

[0016] seus isômeros ópticos, onde eles existem, e sais de adição dos mesmos com um ácido farmacêuticamente aceitável e hidratos dos mesmos.

[0017] Entre os ácidos farmacêuticamente aceitáveis podem ser mencionados, sem implicar qualquer limitação, ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malônico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanossulfônico, *para*-toluenossulfônico, benzenossulfônico, canfórico, pamoico, 1,5-naftalenodissulfônico.

[0018] Os grupos  $(C_1-C_6)$ alquila podem ser lineares ou ramificados.

[0019] O anel de hidrocarbonetos ou os heterociclos presentes nos compostos de fórmula (I) da presente invenção podem ser substituídos por um ou mais átomo de halogênio e/ou por um ou mais dos seguintes grupos:  $-NH_2$ , hidroxila,  $-(C_1-C_6)$ alquila,  $-O(C_1-C_6)$ alquila,  $-NH(C_1-C_6)$ alquila,  $-(C_1-C_6)$ alquil- $NH_2$ ,  $-NH-C(=O)-(C_1-C_6)$ alquil- $NH_2$ .

[0020] Quando  $R'$  e  $R''$  formam-se juntamente com o nitrogênio



transportando um heterociclo, substituído ou não substituído, tendo de 3 a 7 membros no anel, o heterociclo é preferivelmente escolhido de morfolina, pirrolidina, piperidina e *N*-metilpiperidina.

[0021] Quando  $Ra_2$  ou  $Ra_3$  representa um heterociclo contendo nitrogênio tendo de 3 a 7 membros no anel, o heterociclo pode ser escolhido da seguinte lista não limitante: aziridina, azetidina, imidazolina, pirrolidina, piperidina, piperazina, imidazol, pirrol, piridina, pirimidina, piridazina, 1,2,3,4-tetra-hidropirimidina, hexaidropirimidina, hexaidropiridazina.

[0022] Um aspecto da invenção refere-se a compostos de fórmula (I) em que X representa um grupo  $-C(=O)-$ , seus isômeros ópticos, onde eles existem, e sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos.

[0023] Outro aspecto da invenção refere-se a compostos de fórmula (I) em que  $Ri_1$  representa um grupo hidroxila, seus isômeros ópticos, onde eles existem, e sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos.

[0024] Outro aspecto da invenção refere-se a compostos de fórmula (I) em que  $Ri_2$  ou  $Ri_3$  representa um grupo  $(C_1-C_6)$ alquila, mais especialmente um grupo metila ou etila, seus isômeros ópticos, onde eles existem, e sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos.

[0025] Outro aspecto da invenção refere-se a compostos de fórmula (I) em que  $Ri_2$  e/ou  $Ri_3$  representam um átomo de hidrogênio, seus isômeros ópticos, onde eles existem, e sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos.

[0026] Outro aspecto da invenção refere-se a compostos de fórmula (I) em que  $Ri_6$  e/ou  $Ri_7$  e/ou  $Ri_8$  representam um átomo de hidrogênio, seus isômeros ópticos, onde eles existem, e sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos



dos mesmos.

[0027] Outro aspecto da invenção refere-se a compostos de fórmula (I) em que  $R_{i2}$ ,  $R_{i6}$ ,  $R_{i7}$  e  $R_{i8}$  representam cada qual um átomo de hidrogênio, seus isômeros ópticos, onde eles existem, e sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos.

[0028] Outro aspecto da invenção refere-se a compostos de fórmula (I) em que  $R_{a1}$  e/ou  $R_{a5}$  representam um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, mais especialmente um átomo de cloro ou flúor, seus isômeros ópticos, onde eles existem, e sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos.

[0029] Outro aspecto da invenção refere-se a compostos de fórmula (I) em que  $R_{a1}$  e  $R_{a5}$  representam cada qual um átomo de flúor, seus isômeros ópticos, onde eles existem, e sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos.

[0030] Outro aspecto da invenção refere-se a compostos de fórmula (I) em que  $R_{a2}$  representa um átomo de hidrogênio, seus isômeros ópticos, onde eles existem, e sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos.

[0031] Outro aspecto da invenção refere-se a compostos de fórmula (I) em que  $R_{a3}$  e  $R_{a4}$  representam um átomo de hidrogênio ou um grupo  $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$ , sendo entendido que  $R_{a3}$  e  $R_{a4}$  podem não simultaneamente representar um grupo  $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$ , seus isômeros ópticos, onde eles existem, e sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos.

[0032] Outro aspecto da invenção refere-se a compostos de fórmula (I) em que  $R_{a3}$  ou  $R_{a4}$  representa um grupo  $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$ , seus isômeros ópticos, onde eles existem, e sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos.



[0033] Outro aspecto da invenção refere-se a compostos de fórmula (I) em que  $Ra_3$  ou  $Ra_4$  representa um grupo  $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$  e:

- $R_{y1}$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo  $-(C_1-C_6)$ alquila,

- $R_{y2}$  representa um grupo  $-(C_1-C_6)$ alquila,

- $R_{y3}$  representa um átomo de hidrogênio,

seus isômeros ópticos, onde eles existem, e sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos.

[0034] Outro aspecto da invenção refere-se a compostos de fórmula (I) em que  $Ra_3$  representa um grupo  $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$  e  $Ra_1$  e  $Ra_2$  formam-se juntamente com os átomos de carbono transportando um heterociclo tendo de 4 a 7 membros no anel, seus isômeros ópticos, onde eles existem, e sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos.

[0035] Preferivelmente, um tal heterociclo é selecionado a partir de tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano e tetra-hidropirano.

[0036] Outro aspecto da invenção refere-se a compostos de fórmula (I) em que  $Ra_3$  representa um átomo de hidrogênio e  $Ra_1$  e  $Ra_2$  formam-se juntamente com os átomos de carbono transportando um heterociclo tendo de 4 a 7 membros no anel, seus isômeros ópticos, onde eles existem, e sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos.

[0037] Preferivelmente, um tal heterociclo é selecionado a partir de tetra-hidro-2*H*-piran-4-amina e 1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)metanamina.

[0038] Outro aspecto da invenção refere-se a compostos de fórmula (I) em que  $Ra_2$  e  $Ra_3$  formam-se juntamente com os átomos de carbono transportando um anel de hidrocarboneto tendo de 4 a 7 membros no anel, seus isômeros ópticos, onde eles existem, e sais de



adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos.

[0039] Preferivelmente, um tal anel de hidrocarboneto é selecionado a partir de ciclopentano e seus derivados, mais especialmente ciclopentanamina, *N*-ciclopentilglicinamida e 1-metilciclopentanamina.

[0040] Outro aspecto da invenção refere-se a compostos de fórmula (I) em que:

- X representa um grupo -C(=O)-,
- R<sub>i1</sub> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo hidroxila,
- R<sub>i2</sub>, R<sub>i6</sub>, R<sub>i7</sub> e R<sub>i8</sub> representam cada qual um átomo de hidrogênio e R<sub>i3</sub> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila,
- R<sub>a1</sub> e R<sub>a5</sub>, que podem ser idênticos ou diferentes, representam cada qual um átomo de hidrogênio ou flúor ou um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila,
- R<sub>a2</sub> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila,
- R<sub>a3</sub> representa um átomo de hidrogênio, um grupo piperidina ou um grupo -CR<sub>y1</sub>R<sub>y2</sub>NH(R<sub>y3</sub>),
- R<sub>a4</sub> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo -CR<sub>y1</sub>R<sub>y2</sub>NH(R<sub>y3</sub>), sendo entendido que R<sub>a3</sub> e R<sub>a4</sub> podem não simultaneamente representar um grupo -CR<sub>y1</sub>R<sub>y2</sub>NH(R<sub>y3</sub>), e que:
  - quando R<sub>a3</sub> representa um grupo -CR<sub>y1</sub>R<sub>y2</sub>NH(R<sub>y3</sub>), R<sub>a1</sub> e R<sub>a2</sub> podem formar-se juntamente com os átomos de carbono transportando um grupo tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano ou tetra-hidropirano, ou
  - quando R<sub>a3</sub> representa um átomo de hidrogênio, R<sub>a1</sub> e R<sub>a2</sub> podem formar-se juntamente com os átomos de carbono



transportando um grupo tetra-hidro-2*H*-piran-4-amina ou 1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)metanamina, ou

- Ra<sub>2</sub> e Ra<sub>3</sub> podem formar-se juntamente com os átomos de carbono transportando um grupo ciclopentanamina ou 1-metilciclopentanamina,

- Ry<sub>1</sub> representa um átomo de hidrogênio, um grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila ou um grupo -CH<sub>2</sub>-ciclo-hexila,

- Ry<sub>2</sub> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila,

- Ry<sub>3</sub> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila que pode ser substituído por um grupo hidroxila,

seus isômeros ópticos, onde eles existem, e sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos.

[0041] Outro aspecto da invenção refere-se a compostos de fórmula (I), escolhidos de:

- [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](isoquinolin-5-il)metanona e seus isômeros ópticos e sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos,

- [4-((1*R*)-1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](isoquinolin-5-il)metanona e its sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos,

- [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](1-hidroxiisoquinolin-5-il)metanona e seus isômeros ópticos e sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos,

- 1-[3,5-difluór-4-(isoquinolin-5-ilmetil)fenil]etanamina e seus isômeros ópticos e sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos,

- {4-[(1*S*)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolin-5-il)metanol e seus sais de adição com um ácido farmaceuticamente



aceitável e hidratos dos mesmos,

- 4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorofenil]isoquinolin-5-il)metanona e seus sais de adição com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos,

- 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolin-1(2*H*)-ona e seus sais de adição com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos,

- 5-[4-(1-aminoetil)-2-flúor-3-metoxibenzoil]isoquinolin-1(2*H*)-ona e seus isômeros ópticos e sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos,

- 5-({5-[(1*R*)-1-aminoetil]-3,4-di-hidro-2*H*-cromen-8-il}carbonil)isoquinolin-1(2*H*)-ona e seus sais de adição com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos,

- 5-{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2-metilbenzoil}isoquinolin-1(2*H*)-ona e seus sais de adição com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos,

- 5-(2,6-diflúor-4-{1-[(2-hidroxietil)amino]etil}benzoil)isoquinolin-1(2*H*)-ona e seus isômeros ópticos e sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos,

- 5-{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil}-4-metilisoquinolin-1(2*H*)-ona e seus sais de adição com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos,

- 5-{3-[(1*R*)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil}isoquinolin-1(2*H*)-ona e seus sais de adição com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos,

- 5-[(1-amino-4,6-diflúor-2,3-di-hidro-1*H*-inden-5-il)carbonil]isoquinolin-1(2*H*)-ona e seus isômeros ópticos e sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos,



- 5-{[(3*R*)-3-amino-4,6-difluor-2,3-di-hidro-1*H*-inden-5-il] carbonil}isoquinolin-1(2*H*)-ona e seus sais de adição com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos,

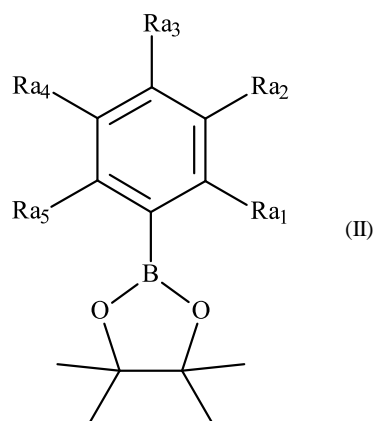
- 5-({8-[(1*R*)-1-aminoetil]-2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-5-il} carbonil)isoquinolin-1(2*H*)-ona e seus sais de adição com um ácido farmaceuticamente aceitável,

- 5-[2,6-difluor-4-(piperidin-2-il)benzoil]isoquinolin-1(2*H*)-ona e seus isômeros ópticos e sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos,

- 5-[4-(1-amino-2-ciclo-hexiletil)-2,6-difluorobenzoil] isoquinolin-1(2*H*)-ona e seus isômeros ópticos e sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos,

- 5-{[4-(aminometil)-3,4-di-hidro-2*H*-cromen-8-il]carbonil} isoquinolin-1(2*H*)-ona e seus isômeros ópticos e sais de adição dos mesmos com um ácido farmaceuticamente aceitável e hidratos dos mesmos.

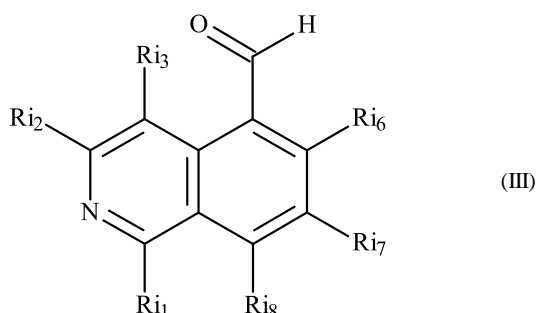
[0042] Outro aspecto da invenção refere-se a um processo para a síntese dos compostos de fórmula (Ia), casos particulares dos compostos de fórmula (I) em que X representa um grupo -C(=O), começando de um composto de fórmula (II):



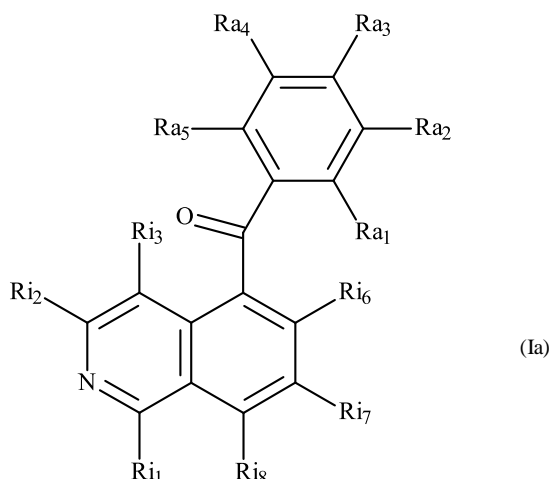
[0043] que é submetido a uma reação de acoplamento com o



composto de fórmula (III):



[0044] na presença de um catalisador de ródio ou paládio, de uma fosfina e de uma base em um solvente orgânico, para produzir o composto de fórmula (Ia):



[0045] Entre os catalisadores de ródio e paládio que podem ser usados para realizar a reação de acoplamento entre o composto de fórmula (II) e o composto de fórmula (III) podem ser mencionados, sem implicar qualquer limitação, os seguintes catalisadores:  $[\text{Rh}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{Cl}]_2$ ,  $\text{Rh}(\text{acac})(\text{coe})_2$  (coe = cicloocteno) e o complexo de tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio/clorofórmio ( $\text{Pd}_2\text{dba}_3\text{-CHCl}_3$ ).

[0046] Entre as fosfinas que podem ser usadas para realizar a reação de acoplamento entre o composto de fórmula (II) e o composto de fórmula (III) podem ser mencionados, sem implicar qualquer limitação, tri-butilfosfina, 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp) e 1,1'-

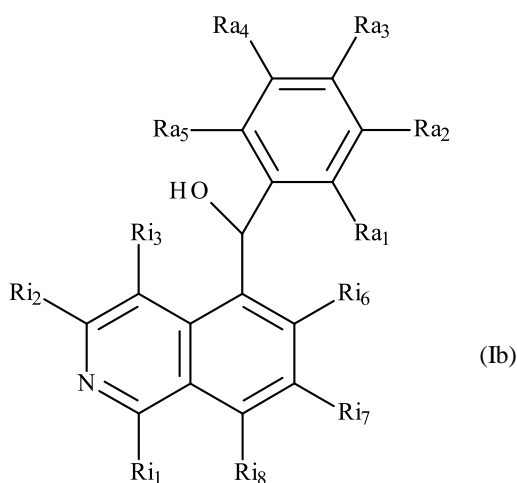


bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf).

[0047] Entre as bases que podem ser usadas para realizar a reação de acoplamento entre o composto de fórmula (II) e o composto de fórmula (III) podem ser mencionados, sem implicar qualquer limitação, carbonato de potássio e hidrogenocarbonato de potássio.

[0048] Entre os solventes orgânicos que podem ser usados para realizar a reação de acoplamento entre o composto de fórmula (II) e o composto de fórmula (III) podem ser mencionados, sem implicar qualquer limitação, 1,4-dioxano, dimetoxietano e tolueno.

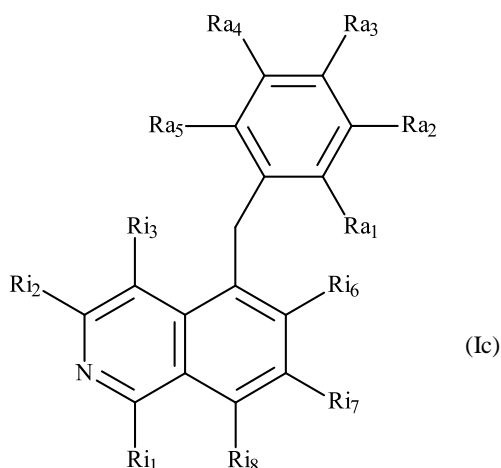
[0049] Os compostos de fórmula (Ia) desse modo obtidos podem em seguida ser convertidos em compostos de fórmula (Ib), casos particulares dos compostos de fórmula (I) em que X representa -CH(OH)-, por uma reação de redução:



[0050] Esta reação de redução pode ser realizada na presença de doadores de hidreto, tal como tetraboridreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ).

[0051] Os compostos de fórmula (Ib) desse modo obtidos podem em seguida ser convertidos em compostos de fórmula (Ic), casos particulares dos compostos de fórmula (I) em que X representa  $-\text{CH}_2-$ , por uma outra reação de redução, que pode ser realizada na presença de ácido trifluoroacético e de trietilsilano:





(Ic)

[0052] As formas oticamente ativas dos compostos de fórmula (I) são obtidas começando de formas oticamente ativas do composto de fórmula (III) ou separando-se as formas racêmicas dos compostos de fórmula (I) de acordo com os métodos conhecidos na literatura.

[0053] A presente invenção refere-se da mesma forma às composições farmacêuticas compreendendo como ingrediente ativo um composto de fórmula (I), ou um sal de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável, em combinação com um ou mais excipientes ou veículos inertes, não tóxicos, farmaceuticamente aceitáveis.

[0054] Entre as composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser mencionados mais especialmente aqueles que são adequados para administração oral, parenteral (intravenosa, intramuscular ou subcutânea), per- ou trans-cutânea, nasal, retal, perlingual, ocular ou respiratória, especialmente comprimidos ou drágeas, comprimidos sublinguais, cápsulas de gelatina, cápsulas, supositórios, cremes, unguentos, géis dérmicos, preparações injetáveis ou bebíveis, aerossóis, colírios ou gotas nasais.

[0055] Além do composto de fórmula (I), as composições farmacêuticas de acordo com a invenção compreendem um ou mais excipientes ou veículos tais como diluentes, lubrificantes, aglutinantes, desintegrantes, absorventes, corantes, adoçantes.



[0056] Exemplos de excipientes ou veículos que podem ser mencionados incluem:

- *para os diluentes*: lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose, glicerina,
- *para os lubrificantes*: sílica, talco, ácido esteárico e seus sais de magnésio e cálcio, polietileno glicol,
- *para os aglutinantes*: silicato de alumínio e magnésio, amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica e polivinilpirrolidona,
- *para os desintegrantes*: ágar, ácido algínico e seu sal sódico, misturas efervescentes.

[0057] A porcentagem do ingrediente ativo de fórmula (I) na composição farmacêutica é preferivelmente de 5% a 50% em peso.

[0058] A dosagem usada varia de acordo com a idade e peso do paciente, a rotina de administração, a natureza e severidade do transtorno e a execução de quaisquer tratamentos associados, e faixas de 0,5 mg a 500 mg em uma ou mais administrações por dia.

[0059] Os seguintes exemplos ilustram a invenção.

#### LISTA DE ABREVIACÕES USADAS

AcOEt :	acetato de etila
Boc <sub>2</sub> O :	di-terc-butil dicarbonato
DMF :	dimetilformamida
DMSO :	dimetil sulfóxido
DTT :	ditiotreitól
EDTA :	ácido etilenodiaminatetraacético
EGTA	ácido etilenobis(oxietilenonitrilo)tetraacético
ESI :	ionização por eletrovaporização
eq. :	equivalente(s)
GC :	cromatografia de gás
Hepes :	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanossulfônico



HRMS :	espectrometria de massa de alta resolução
IR :	infravermelho
i.v. :	intravenoso
KHMDS :	hexametil-dissilazano de potássio
LCMS :	cromatografia líquida-espectrometria de massa
LDA :	diisopropilamida de lítio
<i>m</i> -CPBA :	ácido meta-cloroperbenzoico
MS:	espectrometria de massa
NEt <sub>3</sub> :	triethylamina
TMSCN :	trimetilsilil cianeto
SFC :	cromatografia de fluido supercrítica
RMN :	ressonância magnética nuclear
<i>t</i> BuOK	<i>tert</i> -butanoato de potássio
THF :	tetra-hidrofurano
TMS :	tetrametilsilano
TMSCN	trimetilsilanocarbonitrila
Tris :	trisidroximetilaminometano ou 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol

[0060] A presença do símbolo "\*" junto a um átomo de carbono na fórmula química enfatiza que o carbono tem uma configuração absoluta fixa, sem a natureza daquela configuração tendo sido identificada.

[0061] Os espectros de infravermelho foram registados com o auxílio de um espectrômetro de transformação Bruker TENSOR 27 Fourier em modo ATR.

[0062] Os espectros de RMN de próton foram registados em espectrômetros Bruker DPX 400-B. Os desvios químicos são expressos em ppm e são determinados em relação ao TMS usado como referência. As abreviações usadas são:

s : singleto



d :	dubleto
dd :	dubleto de dubletos
dt :	dubleto de tripletos
t :	tripleto
td :	tripleto de dubletos
quad :	quadrupleto
quint :	quintupleto
m :	multipleto

[0063] Os espectros de massa são registrados em um espectrômetro TSQ 7000.

[0064] O monitoramento de GC foi realizado on uma coluna HPS-J&W Scientific 0,53 x 15 m com um cromatógrafo Agilent 4890 GC com detecção de ionização de chama (FID).

[0065] O monitoramento por HPLC foi realizado em colunas Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm de 2,1 x 30 mm em 1200 Agilent HPLC com detector de disposição de díodo (DAD).

[0066] SFC : As análises da pureza enantiomérica são realizadas em um UPC2 (Waters).

[0067] A cromatografia de camada fina (TLC) foi realizada em placas de sílica MERCK 60F-254.

[0068] As cromatografias foram realizadas com uma sílica-gel MERCK 60 (0,040-0,063 mm) ou com colunas de sílica pré-acondicionadas Interchim ou Grace.

[0069] As separações de fase reversa foram realizadas em colunas Interchim FHP RP C18 15 µm de 275 x 60 mm com detecção UV.

[0070] As filtrações foram realizadas em filtros Millipore do tipo GVHP (0,22 µm) para as fases orgânicas e em filtros Whatman GF/A cat. No1820-070 para a fase aquosa.

#### PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DA INVENÇÃO



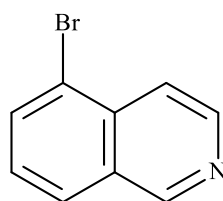
**Preparação de precursores de isoquinolina****PROTOCOLO I : PREPARAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS DE 5-HALO-ISOQUINOLINA**

[0071] Os seguintes intermediários foram preparados por bromação de isoquinolinas comerciais de acordo com o protocolo descrito por Brown, W. D.; Goulliaev, A. H., *Synthesis*, **2002**, 1, 83-86 e *Organic Syntheses*, **2004**, 81, 98-104.

**Intermediário 2 :**

[0072]  $^1\text{H}$  RMN (300MHz-DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9,40 (s,1H), 8,70 (d,1H), 8,22 (d,1H), 8,18 (d,1H), 7,93 (d,1H), 7,65 (t,1H)

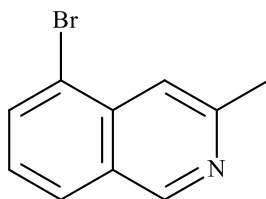
[0073] IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1621-1579, 819-629;

**2****Intermediário 290 :**

[0074]  $^1\text{H}$  RMN (400MHz- $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,15 (s, 1H), 7,90 (2d, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 2,75 (s, 3H)

[0075] IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1621-1584, 666

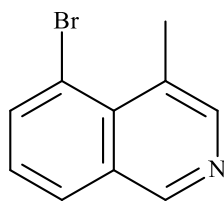
[0076] GC-EI (70 eV) :  $M^+$  = 221.

**290****Intermediário 299 :**

[0077]  $^1\text{H}$  RMN (400MHz-DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9,30 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 2,95 (s, 3H)

[0078] IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1609-1579



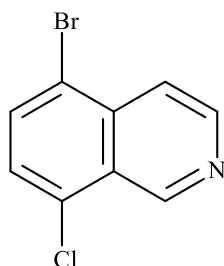
**299**

[0079] O intermediário **754** foi preparado a partir do intermediário **2** de acordo com o seguinte protocolo:

[0080] A uma solução de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (48 mL) em temperatura ambiente são adicionados, intermediário **2** (10 g, 48 mmoles), e em seguida *N*-clorossuccinimida (25 g, 187 mmoles). A mistura é aquecida a 80°C durante 5 dias. A mistura reacional é vertida em uma mistura de gelo/água (33 g/300 mL), e em seguida uma solução de NH<sub>4</sub>OH a 28% é adicionada em pH 8. O precipitado que se forma é filtrado, e em seguida dissolvido em AcOEt, a fase orgânica é secada em MgSO<sub>4</sub>, e a concentração em vácuo produz o intermediário **754** na forma de um sólido bege (11 g), que pode ser usado sem tratamento adicional na etapa seguinte.

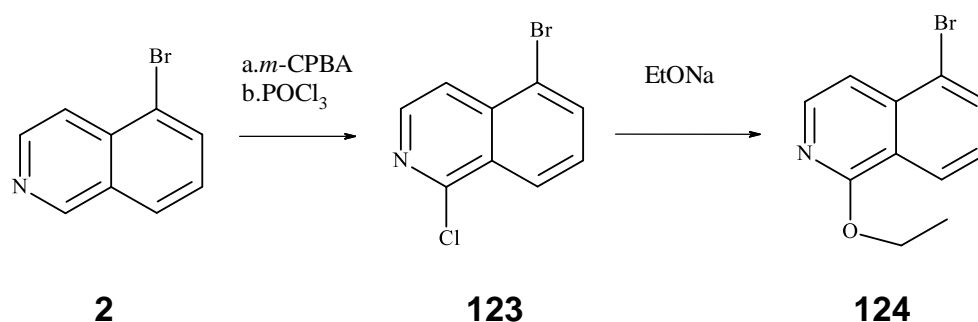
[0081] <sup>1</sup>H RMN (300MHz-DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,60 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (d, 1H);

[0082] IR (cm<sup>-1</sup>) : 1607, 1568, 830, 631.

**754**

## PROTOCOLO II : PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE 5-HALO-1-ALCOXIISOQUINOLINA



**Intermediário 123 :**

[0083] A uma solução de **2** (60 g, 288 mmoles) em cloreto de metileno (1,5 L) são adicionados (75 g, 436 mmoles) de *m*-CPBA a 75%. A mistura é aquecida a 40°C durante 20 horas. Depois de monitoramento por HPLC e retorno à temperatura ambiente, 75 g de tiosulfato de sódio são adicionados no decorrer de 10 minutos, seguido por 300 mL de água. O todo é decantado, a fase orgânica é lavada com uma solução de hidróxido de sódio a 1N, e a fase orgânica é secada por passagem em MgSO<sub>4</sub>. A evaporação sob pressão reduzida produz um sólido branco (42 g), que é usado sem tratamento adicional na etapa seguinte. Uma solução do intermediário que se forma (37 g, 165 mmoles) em cloreto de metileno (900 mL) e POCl<sub>3</sub> (37 mL) é agitada durante 18 horas a 45°C. Depois de HPLC e/ou monitoramento por GC, a mistura reacional é concentrada em vácuo. O resíduo é tratado cuidadosamente com água, e a fase aquosa é extraída com cloreto de metileno. A fase orgânica é lavada cuidadosamente com uma solução de NaHCO<sub>3</sub> saturada, e em seguida com uma solução de NaCl aquosa saturada. A evaporação sob pressão reduzida produz o intermediário **123** (33 g) na forma de um sólido bege, que pode ser usado sem tratamento adicional na etapa seguinte.

[0084] <sup>1</sup>H RMN (400MHz-CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,35 (2d, 2H), 8,00 (2d, 2H), 7,55 (t, 1H)

[0085] GC-EI (70 eV) : M+. = 241

**Intermediário 124 :**



[0086] A uma solução de etóxido de sódio, preparada por adição de sódio (10,3 g) a etanol (323 mL), é adicionado intermediário **123** em porções (15 g, 62 mmoles). A mistura é aquecida durante 2 horas. Depois de monitoramento por HPLC e retorno à temperatura ambiente, a mistura reacional é vertida em uma mistura de água e gelo (3 kg) : o produto precipita. A filtração do sólido produz um sólido que, por recristalização a partir de acetonitrila, produz o intermediário **124** (8,06 g).

[0087] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz-DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,55 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H)

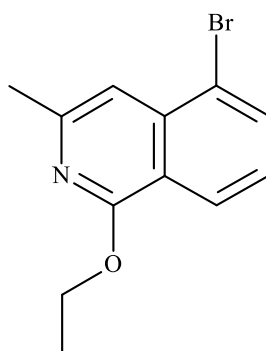
[0088] **GC-EI** (70 eV) : M<sup>+</sup> = 251

[0089] Este procedimento foi usado para preparar os intermediários **293** e **302**.

#### **Intermediário 293 :**

[0090] Obtido a partir do intermediário **290** de acordo com o **protocolo II**

[0091] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz-DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,20 (td, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 4,55 (quad, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,50 (t, 3H)

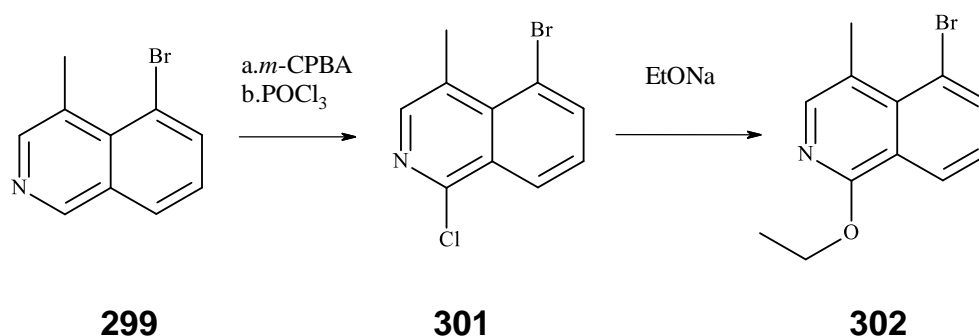


**293**

#### **Intermediário 302 :**

[0092] Obtido a partir de **299** de acordo com o **protocolo II**



**Intermediário 301 :**

[0093]  $^1\text{H RMN}$  (400/500 MHz,  $\text{dmso-d}_6$ ) :  $\delta$  8,29 (d, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,66 (m, 1 H), 2,94 (s, 3 H).

[0094]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 1603.

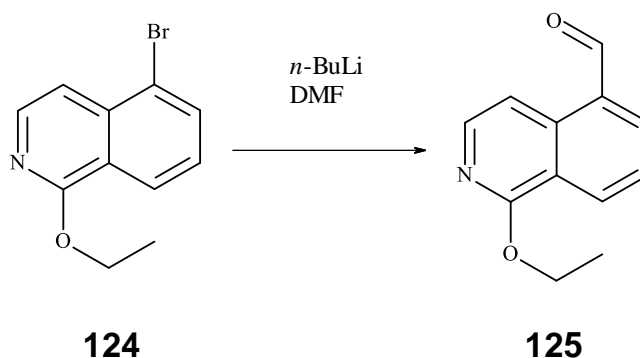
[0095]  $\text{GC-EI (70 eV)}$  :  $\text{M}^+ = 254,9$

**Intermediário 302 :**

[0096]  $^1\text{H RMN}$  (400MHz-DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  8,30 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,90 (amplo s, 1H), 7,50 (t, 1H), 4,50 (quad, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,40 (t, 3H)

**PROTOCOLO III: PREPARAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS DE ISOQUINOLINA CARBONILADOS DE ACORDO COM UMA REAÇÃO DE PERMUTA DE HALOGÊNIO-METAL SEGUIDO POR FORMILAÇÃO.**

[0097] Por meio de exemplo, a síntese do intermediário **125** é descrita abaixo:

**Intermediário 125 :**

[0098] Uma solução do intermediário **124** (21 g, 84 mmoles) em THF (106 mL) é adicionada no decorrer de 35 minutos a uma



solução a 2,5 N de *n*-BuLi em hexano (67 mL, 168 mmoles) previamente introduzido em uma mistura de THF/etil éter (270 mL/270 mL) a -78°C. A mistura reacional é agitada durante 1 hora a -78 C, e em seguida uma solução de DMF (10mL) em THF (30mL) previamente resfriada a -70 C é em seguida introduzida na meio por meio de uma cânula no decorrer de 5 minutos. A mistura reacional é agitada durante 35 minutos. Adição de 73 mL de etanol, e em seguida 73 mL de uma solução de NH<sub>4</sub>Cl aquosa saturada. Retorno à temperatura ambiente. A fase aquosa é extraída com etil éter e secada em MgSO<sub>4</sub>, e evaporação sob pressão reduzida produz um sólido amarelo, que é purificado em sílica-gel (eluante AcOEt/cloreto de metileno 10/90). O intermediário **125** (9 g) é obtido na forma de um sólido amarelo.

[0099] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,41 (s, 1H), 8,53 (ddd, 1H), 8,44 (dd,1H), 8,41 (dd,1H), 8,19 (d,1H), 7,85 (dd,1H), 4,55 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H).

[00100] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1691.

[00101] Este protocolo foi usado para preparar os intermediários da tabela abaixo:

Int.	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
<b>3</b>	<b>2</b>	<b>isoquinolina-5-carbaldeído</b> <b><sup>1</sup>H RMN</b> (300MHz ; DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 10,50 (s, 1H), 9,50 (d, 1H), 8,90 (d,1H), 8,70 (d,1H), 8,50 (t e d,1H), 7,95 (dd,1H) <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 1693-1679
<b>294</b>	<b>293</b>	<b>1-etóxi-3-metil-isoquinolina-5-carbaldeído</b> <b><sup>1</sup>H RMN</b> (400MHz ; DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 10,37 (s, 1H), 8,46 (d,1H), 8,34 (d,1H), 8,30 (s,1H), 7,73 (dd,1H), 4,53 (quad, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,45 (t, 3H) <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 1684
<b>303</b>	<b>302</b>	<b>1-etóxi-4-metil-isoquinolina-5-carbaldeído</b> <b><sup>1</sup>H RMN</b> (400MHz ; DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 10,90 (s, 1H), 8,50 (dd,1H),



Int.	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
		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 <sup>-1</sup> ) : 1677
321	299	<b>4-metil-isoquinolina-5-carbaldeído</b> <sup>1</sup> H RMN (400MHz ; DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 10,90 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,25-8,20 (2d, 2H), 7,70 (t, 1H), 2,80 (s, 3H)
755	754	<b>8-cloroisoquinolina-5-carbaldeído</b> <sup>1</sup> H RMN (400MHz ; DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 10,50 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,10 (d, 1H) IR (cm <sup>-1</sup> ) : 1679

#### PROTOCOLO IV: PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 655

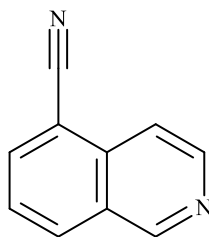
##### Intermediário 653 :

[00102] A uma solução (desgaseificada com nitrogênio) do intermediário **2** (45 g, 216 mmoles) em DMF (450 mL) são adicionados Zn(CN)<sub>2</sub> (30 g) e Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (9,8 g). A mistura é aquecida a 100°C durante 2 horas. Depois do retorno à temperatura ambiente, a mistura é apreendida em AcOEt (200 mL) e água (2 L). A mistura é trazida para o pH>8 por adição de uma solução de NaOH aquosa a 20%. Depois da adição de AcOEt (200 mL), a fase orgânica é recuperada por decantação, filtrada em Celite®, lavada com uma solução de NaCl aquosa saturada, e em seguida secada em MgSO<sub>4</sub> antes de ser concentrada em vácuo. O sólido é moído e secado em vácuo e apreendido em uma solução de HCl aquosa a 1N (1 L), e a fase aquosa ácida é lavada com AcOEt, e em seguida tratada com uma solução de NaOH aquosa a 20%, o precipitado que se forma é coletado e dissolvido em cloreto de metileno. A solução é secada em MgSO<sub>4</sub>, e a evaporação em vácuo produz o intermediário **653** na forma de um sólido bege (24 g).

[00103] <sup>1</sup>H RMN (400MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)



[00104] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 2226.



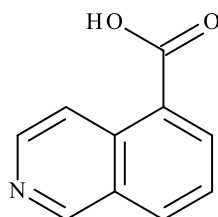
**653**

**Intermediário 654 :**

[00105] A uma solução de HCl a 37% (137 mL) é adicionado o intermediário **653**, e a mistura é aquecida em refluxo durante 20 h. Depois do retorno à temperatura ambiente, o precipitado é coletado em uma frita, lavada com acetona e secada em um forno a 50°C em vácuo (10<sup>-2</sup> mbar). O cloridrato do intermediário **654** é obtido na forma de um sólido branco (33 g), que é usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[00106] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,00 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,00 (m, 3H), 8,10 (t, 1H)

[00107] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1695, 1214



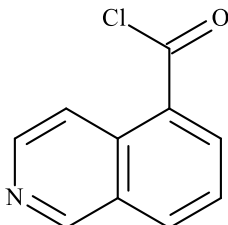
**654**

**Intermediário 655 :**

[00108] O intermediário **654** (20 g, 95 mmoles) é adicionado cuidadosamente a cloreto de tionila (200 mL). A mistura é aquecida durante 15 horas a 80°C. Depois do retorno à temperatura ambiente, a mistura é filtrada; concentração (cuidadosa) em vácuo do filtrado produz o cloridrato de **655** na forma de um sólido marrom, que é rapidamente usado na etapa de substituição eletrofílica aromática



(**Protocolo XXIII**). O produto pode ser analisado em sua forma de metil éster (por derivação a partir de metanol).

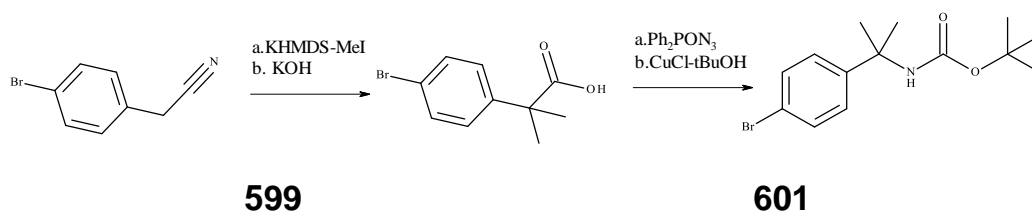


**655**

**Preparação de precursores de fenila - protocolos gerais**

**PROTOCOLO V : PREPARAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS DE AMINA  
A PARTIR DE INTERMEDIÁRIOS DE FENILACETONITRILA**

[00109] Por meio de exemplo, a síntese do intermediário **601** é descrita abaixo:



**Intermediário 599 :**

**Etapa 1**

[00110] A uma solução de KHMDS (50 g) em THF (300 mL) resfriada a 0°C é adicionada lentamente uma solução de (4-bromofenil)acetonitrila comercial (16 g, 81 mmoles) em THF (90 mL), a temperatura sendo mantida abaixo de 3°C. A mistura é agitada durante 40 minutos a 0°C, e em seguida iodeto de metila (11,7 mL) é adicionado no decorrer de 50 minutos a uma temperatura abaixo de 8°C. A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 20 horas, e em seguida vertida cuidadosamente em água gelada (1,5 L). A fase aquosa é extraída com Et<sub>2</sub>O, e a fase orgânica é lavada com uma solução de NaCl aquosa saturada, secada e concentrada em vácuo. O resíduo é cromatografado em sílica-gel (eluante CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ciclo-hexano (60/40)). O intermediário esperado (13 g) é obtido na forma de um sólido branco.



[00111] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,52 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 1,75 (s, 6H)

[00112] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 2237

#### Etapa 2

[00113] Uma solução do intermediário obtido acima (5 g, 22 mmoles) e de KOH (2,4 g) em uma mistura de etanol (25 mL) e água (7,5 mL) é aquecida em refluxo durante 20 horas. A mistura reacional é concentrada em vácuo, e o resíduo é apreendido com etil éter (100 mL) e água (60 mL). A fase aquosa (livre de solvente orgânico) é resfriada a 10°C, e em seguida acidificada com uma solução de HCl a 37%. O precipitado que se forma é coletado em uma frita e secado em vácuo. O intermediário **599** (5,3 g) é obtido na forma de um sólido branco.

[00114] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,00-8,00 (1H), 7,75 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 1,60 (s, 6H)

[00115] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3347-2235, 1697

#### Intermediário 601 :

##### Etapa 1

[00116] A uma solução do intermediário **599** (2,6 g, 10,7 mmoles) em tolueno (60 mL) são adicionados NEt<sub>3</sub> (1,6 mL) e PhO<sub>2</sub>PON<sub>3</sub> (2,3 mL). A mistura resultante é aquecida em refluxo durante 20 horas. Depois do retorno à temperatura ambiente, uma solução de NaHCO<sub>3</sub> aquosa saturada é adicionada. A fase orgânica é extraída com Et<sub>2</sub>O, lavada com uma solução de NaCl aquosa saturada, secada e concentrada em vácuo. O resíduo é cromatografado em sílica-gel (eluante CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ciclo-hexano (50/50)). O intermediário esperado (1,8 g) é obtido na forma de um óleo incolor.

[00117] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,50 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 1,70 (s, 6H)

[00118] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 2248



Etapas 2

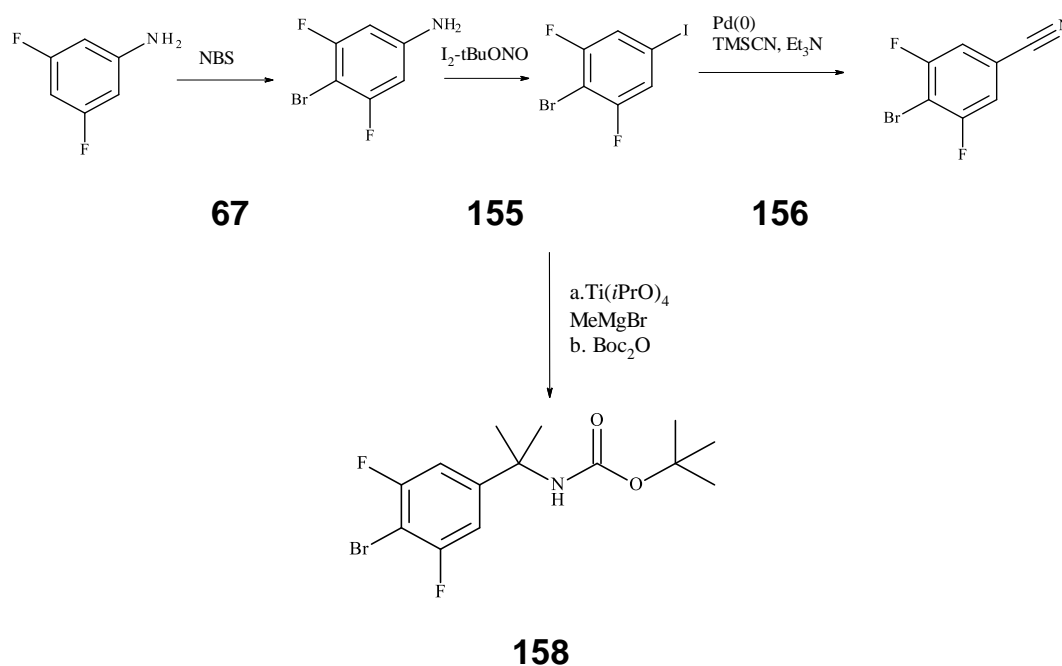
[00119] A uma mistura de *tert*-butanol (3,5 mL) e CuCl (0,74 g) em DMF (30 mL) é adicionada uma solução do intermediário obtido acima (1,8 g, 7,5 mmoles) em DMF (10 mL). A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. A mistura reacional é extraída com Et<sub>2</sub>O. A fase orgânica é lavada com uma solução de NaCl saturada, secada e concentrada em vácuo. O resíduo é cromatografado em sílica-gel (eluante CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (100/0 a 95/5)). O intermediário **601** (1,2 g) é obtido na forma de um sólido branco.

[00120] <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,45 (d, 2H); 7,30 (d, 2H) ; 4,90 (m, 1H) ; 1,60 (s, 6H) ; 1,35 (amplo s, 9H)

[00121] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3265 ; 1698

PROTOCOLO VI : PREPARAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS DE AMINA PROTEGIDOS A PARTIR DE INTERMEDIÁRIOS DE BENZONITRILA

[00122] Por meio de exemplo, a síntese do intermediário **158** (*tert*-butil [2-(4-bromo-3,5-difluorofenil)propan-2-il]carbamato) é descrita abaixo:

Intermediário 67 :

**2-Bromo-1,3-difluór-5-anilina**



[00123] A uma solução de 3,5-difluoronanilina comercial (100 g, 770 mmoles) em DMF (310 mL) é adicionada uma solução de *N*-bromossuccinimida (140 g, 786 mmoles) em DMF (310 mL) no decorrer de 40 minutos. A solução resultante é agitada em temperatura ambiente durante 1½ horas. O todo é transferido para 8 L de água, que faz com que o intermediário desejado precipite. O sólido é filtrado em uma frita, e em seguida enxaguado com quantidades copiosas de água. O sólido obtido é secado ao ar livre durante 48 horas : 148 g do intermediário esperado na forma de um sólido branco são obtidos e usados sem tratamento adicional na etapa seguinte.

[00124] <sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,3 (2d, 2H), 3,90 (m, 2H)

[00125] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3479-3392;

#### **Intermediário 155 :**

##### **2-Bromo-1,3-difluor-5-iodobenzeno**

[00126] Diiodo (365,48 g ; 1,44 moles) e *terc*-butil nitrito (85 mL) são dissolvidos em acetonitrila (320 mL). Uma solução do intermediário obtido acima (100 g ; 0,48 mole) em acetonitrila (210 mL) é adicionada lentamente à mistura reacional (Tmax : 35°C). A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 50 minutos. Uma solução de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aquosa é em seguida adicionada até que a mistura reacional seja descolorida. A fase aquosa é em seguida extraída com Et<sub>2</sub>O, e em seguida secada em MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica (depósito sólido (100 % de ciclo-hexano)). O intermediário **155** (143 g) é obtido na forma de um sólido amarelo.

[00127] <sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,72 (d, 2H)

[00128] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3080

#### **Intermediário 156 :**

##### **4-Bromo-3,5-difluorobenzonitrila**

[00129] A uma solução do intermediário **155** (10 g, 31 mmoles) em



triethylamina (63 mL) são adicionados TMSCN (6,2 mL), e em seguida  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (1,8 g). A mistura reacional é trazida para 80°C, e 1,8 g de  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  são novamente adicionados. A solução muda de cor e um precipitado forma-se. Depois de monitoramento por GC, a mistura reacional é retornada para a temperatura ambiente, e em seguida 50 mL de tolueno são adicionados. A mistura é filtrada, e o filtro é enxaguado duas vezes com 50 mL de tolueno. O filtrado é tratado com 300 mL de HCl a 1N, e em seguida com uma solução de NaCl aquosa saturada. A evaporação sob pressão reduzida produz 19 g de um sólido. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica (depósito sólido (100 % de ciclo-hexano)). O intermediário **156** (5,6 g) é obtido na forma de um sólido amarelo.

[00130]  $^1\text{H RMN}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  7,98 (m, 2H)

[00131]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 2236, 1032;  $\text{GC-EI}$  (70 eV) : 216,9

### **Intermediário 158 :**

#### **Etapas 1**

[00132] A uma solução do intermediário **156** (13,6 g, 62 mmoles) em etil éter (330 mL) é adicionado  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  (3M em  $\text{Et}_2\text{O}$ ) (65 mL, 195 mmoles). A mistura é agitada durante 35 minutos em temperatura ambiente, e em seguida  $\text{Ti(OiPr)}_4$  (19 mL, 64 mmoles) é adicionado. A mistura reacional é agitada durante a noite em temperatura ambiente, e em seguida tratada cuidadosamente com uma solução de NaOH aquosa a 20% (50 mL). A mistura foi decantada na presença de AcOEt e de uma solução de NaCl aquosa saturada, e a fase orgânica é secada em  $\text{MgSO}_4$ , e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo é cromatografado em sílica (eluante  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$  (100/0 a 95/05)). O intermediário esperado **157** (6,2 g) é obtido na forma de um óleo.

[00133]  $^1\text{H RMN}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  7,41 (d, 2H), 2,0 (amplo s, 2H), 1,34 (s, 6H)

[00134]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 3375-3288, 1021.



Etapas 2

[00135] A uma solução do intermediário obtido acima (4,2 g, 16,8 mmoles) em cloreto de metileno (80 mL) é adicionado cuidadosamente di-*tert*-butil dicarbonato (3,56 g, 16,3 mmoles). A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 3 dias antes de ser tratada com uma solução de HCl a 1N. A fase orgânica é secada, e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo é cromatografado em sílica-gel usando uma mistura de eluante CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ciclo-hexano (50/50 a 100/0). O intermediário **158** (4,3 g) é obtido na forma de um sólido amorfo.

[00136] <sup>1</sup>H RMN (300 MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,13 (d, 2H) ; 6,85 (m, 1H) ; 1,50 (s, 6H) ; 1,30 (s, 9H)

[00137] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3318 ; 1683

PROTOCOLO VII : PREPARAÇÃO DE CETONAS POR REAÇÃO DE SANDMEYER

[00138] Por meio de exemplo, a síntese do intermediário **681** é descrita abaixo:

**Intermediário 681 :**

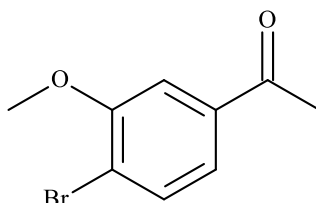
[00139] A uma mistura de 4-bromo-3-metoxianilina comercial (10,2 g, 50,6 mmoles) em HCl<sub>cc</sub>/H<sub>2</sub>O (11/25 mL) previamente resfriada a -5°C é adicionado em porções NaNO<sub>2</sub> (3,48 g). A mistura reacional é agitada durante 1 h a 0°C antes de ser transferida para uma mistura de acetaldoxima (6,02 g), CuSO<sub>4</sub> (2,52 g), AcONa.3H<sub>2</sub>O (36,64 g) em água (20,5 mL) a 0°C. A mistura resultante é agitada entre 0°C e 10°C durante 2h, e em seguida HCl a 37% (23 mL) é adicionado, e a mistura é refluxada durante 2 horas. Depois do retorno à temperatura ambiente, a mistura é extraída com heptano, e a fase orgânica é secada em MgSO<sub>4</sub>. A evaporação da fase orgânica em vácuo produz um resíduo, que é cromatografado em sílica-gel (eluante CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ciclo-hexano (50/50 a 90/10)). O intermediário **681** (5,9 g) é obtido na forma



de um sólido amorfo.

[00140] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,55 (d, 1H) ; 7,50 (d, 1H) ; 7,40 (dd, 1H) ; 3,95 (s, 3H) ; 2,60 (s, 3H)

[00141] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1681



**681**

### PROTOCOLO VIII : OBTENÇÃO DE CETONAS POR REAÇÃO DE UM COMPOSTO DE MAGNÉSIO COM BENZONITRILAS

[00142] Por meio de exemplo, a síntese do intermediário **9** é descrita abaixo:

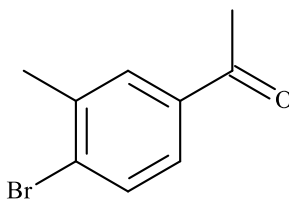
#### **Intermediário 9 :**

[00143] Em temperatura ambiente, iodeto de metilmagnésio (3 M em dietil éter) (17 mL, 51 mmoles) é adicionado gota a gota a uma solução de 4-bromo-3-metilbenzonitrila comercial (10 g, 51 mmoles) em dietil éter (100 mL). A mistura reacional é aquecida em refluxo durante 16 horas. Depois do retorno à temperatura ambiente, 60 mL de ácido clorídrico a 6N são adicionados, e a mistura é em seguida aquecida em refluxo durante 6 horas. Depois de resfriar, as fases aquosa e orgânica são separadas, e a fase aquosa é extraída com 40 mL de acetato de etila. As fases orgânicas são combinadas, lavadas com uma solução de NaCl aquosa saturada (2 x 40 mL), secadas em MgSO<sub>4</sub>, e em seguida concentradas sob pressão reduzida. 4,5 g do intermediário **9** são obtidos na forma de um óleo marrom.

[00144] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,80 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,45 (s, 3H)

[00145] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1681



**9**

### PROTOCOLO IX : OBTENÇÃO DE CETONAS POR REAÇÃO DE WEINREB

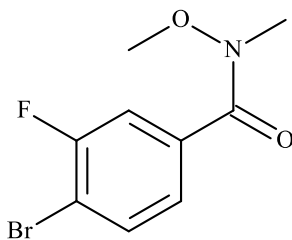
[00146] Por meio de exemplo, a síntese do intermediário **37** é descrita abaixo:

#### Intermediário 36 :

[00147] A uma suspensão de ácido 4-bromo-3-flúor-benzoico comercial (5 g, 22,8 mmoles) em cloreto de metileno (70 mL) são adicionados DMF (0,1 mL), e em seguida cloreto de oxalila (2,1 mL). A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 4 horas, e em seguida é concentrada em vácuo. O resíduo é apreendido em cloreto de metileno (220 mL), e cloridrato de N-metil-metoxilamina é adicionada a isto. A mistura é resfriada a 5°C, e piridina é adicionada (4 mL). A mistura foi agitada durante 2 horas, e em seguida lavada com uma solução de HCl aquosa a 2N, e a fase orgânica é secada em MgSO<sub>4</sub>, e em seguida concentrada em vácuo. O intermediário **36** é obtido na forma de um sólido (5,4 g).

[00148] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,85 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,29 (s, 3H)

[00149] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1657

**36**

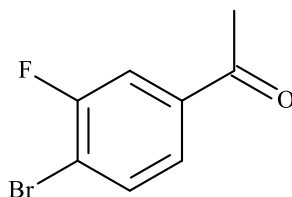


**Intermediário 37 :**

[00150] A  $-70^{\circ}\text{C}$ , o intermediário **36** (5,4 g, 20,6 mmoles) em solução em THF (75 mL) é tratado com uma solução de brometo de metilmagnésio (3 M em dietil éter) (8,1 mL, 24 mmoles). A mistura é agitada com retorno à temperatura ambiente durante 3 horas antes de ser vertida em uma solução de HCl aquosa a 1N a  $0^{\circ}\text{C}$ . O produto é extraído com AcOEt, e a fase orgânica é lavada com uma solução de NaCl aquosa saturada, secada em  $\text{MgSO}_4$ , e em seguida concentrada em vácuo. O intermediário **37** é obtido na forma de um sólido (3,6 g).

[00151]  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,7-7,6 (m, 3H), 2,58 (s, 3H)

**IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1679

**37****PROTOCOLO X : OBTENÇÃO DE CETONAS POR REAÇÃO DE STILLE**

[00152] Por meio de exemplo, a síntese de composto **61** é descrita abaixo:

**Intermediário 61 :**

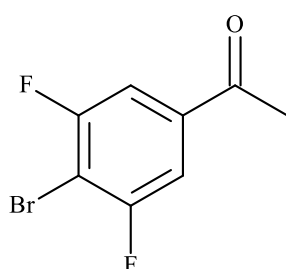
[00153] A uma solução, desgaseificada com nitrogênio de 44 g (137 mmoles, 1 eq.) do intermediário **155** em 1,7 L de DMF são adicionados tri-butil-(1-etoxivinil)estanho (65 mL, 179 mmoles), e em seguida  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (13 g, 0,18 mmole). A mistura é aquecida a  $80^{\circ}\text{C}$  até que o intermediário de partida tenha desaparecido (monitoramento por GC). Depois do retorno à temperatura ambiente, a mistura reacional é decantada com 3 L de água e 1 L de  $\text{Et}_2\text{O}$ . A fase orgânica é secada em  $\text{MgSO}_4$ , e em seguida concentrada. O resíduo desse modo obtido é apreendido em 300 mL de THF e agitado durante 1 hora na presença



de uma solução de HCl aquosa a 1N (100 mL). A mistura é em seguida decantada na presença de 1 L de Et<sub>2</sub>O, e a fase orgânica é secada em MgSO<sub>4</sub>. A evaporação sob pressão reduzida produz 56 g de um óleo. O óleo é cromatografado em sílica-gel (ciclo-hexano/cloreto de metileno 80/20 a 50/50). O intermediário **61** (27 g) é obtido na forma de um sólido bege, que é usado sem tratamento adicional na etapa seguinte.

[00154] <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,50 (d, 2H), 2,60 (s, 3H)

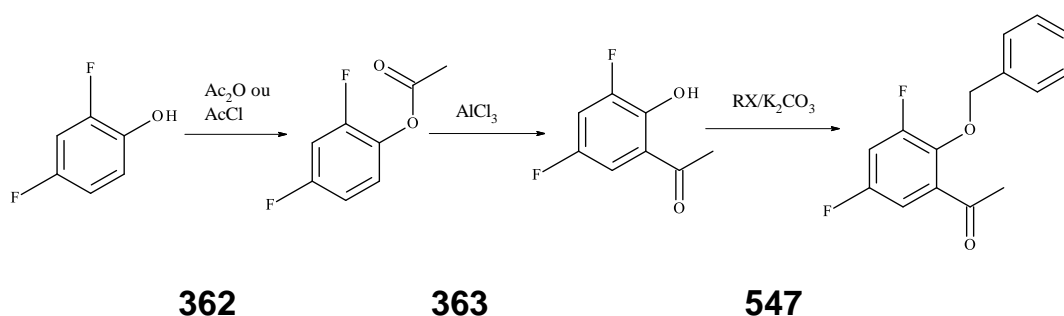
[00155] IR (cm<sup>-1</sup>) : 1694



**61**

### PROTOCOLO XI : OBTENÇÃO DE CETONAS POR REDISPOSIÇÃO DE FRIES

[00156] Por meio de exemplo, a síntese do intermediário **547** é descrita abaixo:



#### Intermediário 362 :

[00157] A uma mistura de 2,4-difluorofenol comercial (15 g, 115 mmoles) e piridina (10,2 mL) em cloreto de metileno (156 mL) é adicionado cloreto de acetila (8,6 mL), a temperatura sendo mantida abaixo de 30°C. A mistura resultante (formação de um precipitado) é agitada durante 1 hora em temperatura ambiente antes de ser



hidrolisada. A mistura é decantada, e a fase orgânica é lavada em sucessão com uma solução de HCl aquosa a 1N e uma solução de NaHCO<sub>3</sub> aquosa saturada, e é em seguida secada em MgSO<sub>4</sub>. A evaporação sob pressão reduzida produz o intermediário **362** na forma de um óleo (19,4 g), que é usado na etapa seguinte.

[00158] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,10 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 2,30 (s, 3H)

[00159] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1770

**Intermediário 363 :**

[00160] Uma mistura do intermediário **362** (2 g, 11,6 mmoles) e AlCl<sub>3</sub> (2,8 g) é aquecida sob argônio a 150°C durante 30 minutos. Depois do retorno à temperatura ambiente, são adicionados cuidadosamente gelo, e em seguida uma solução de HCl aquosa a 1N. A mistura é decantada na presença de tolueno, e a fase orgânica é lavada com água, e em seguida com uma solução de NaCl aquosa saturada. Depois de secagem, evaporação sob pressão reduzida produz o intermediário **363** na forma de um sólido (1,5 g).

[00161] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 12,00 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 2,65 (s, 3H)

[00162] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1651

**Intermediário 547 :**

[00163] A uma solução do intermediário **363** (15 g, 87 mmoles) em acetona (150 mL) são adicionados K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24 g), e em seguida brometo de benzila (10,8 mL, 91 mmoles). A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. Os sais são filtrados, e o filtrado é evaporado. O resíduo é apreendido em Et<sub>2</sub>O, e em seguida lavado com água e com uma solução de NaCl aquosa saturada. Depois de secagem em MgSO<sub>4</sub>, evaporação sob pressão reduzida produz o intermediário **547** na forma de um óleo (22,5 g).

[00164] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,40 (m, 5H), 7,15 (m, 1H),

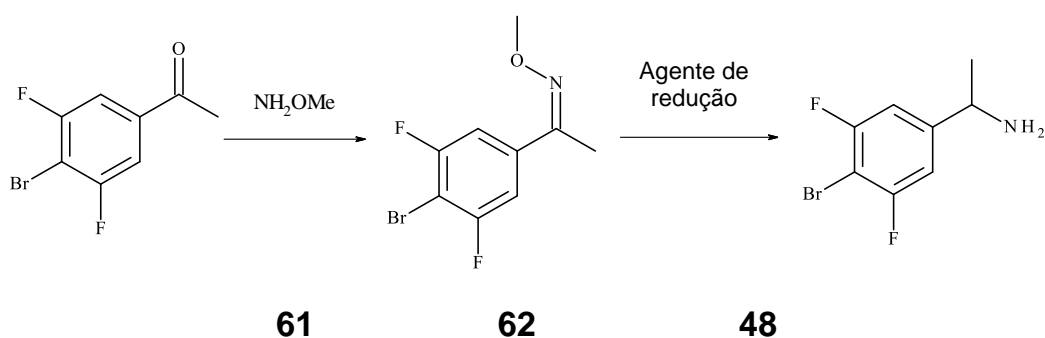


7,00 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,50 (s, 3H)

[00165] IR (cm<sup>-1</sup>) : 1687

## PROTOCOLO XII : CONVERSÃO DE CETONAS EM AMINAS RACÊMICAS

[00166] Por meio de exemplo, a síntese do intermediário **48** é descrita abaixo:



### Intermediário 62 :

[00167] A uma mistura de 26 g (110 mmoles) do intermediário **61** em 53 mL de etanol são adicionados 107 mL de água, 11,8 g (141 mmoles) de cloridrato de metoxilamina e 11,8 g (142 mmoles) de acetato de sódio. A mistura é aquecida durante 3 horas a 70°C. A mistura é retornada para a temperatura ambiente, e em seguida extraída com AcOEt (0,5 L) na presença de uma solução de NaCl aquosa saturada. A fase orgânica é secada em MgSO<sub>4</sub>. A evaporação sob pressão reduzida produz 27,7 g da mistura de oximas **62** na forma de um sólido marrom claro, que é usado sem tratamento adicional na etapa seguinte.

[00168] IR (cm<sup>-1</sup>) : 1025

### Intermediário 48 :

[00169] Em temperatura ambiente, 210 mL (210 mmoles, 2 eq.) de uma solução a 1M de BH<sub>3</sub>.THF em THF são adicionados no decorrer de 10 minutos a uma solução de 27 g (105 mmoles, 1 eq.) da mistura de oximas **62** em 114 mL de THF. A solução obtida é aquecida a 70°C durante 2½ h. Depois de monitoramento por HPLC, a mistura é



retornada para a temperatura ambiente. Uma solução a 2N de HCl em éter (2 eq.) é adicionada cuidadosamente à mistura. A mistura é aquecida durante 1 h a 40°C. A filtração do sólido produz 11,8 g do cloridrato do intermediário **48**.

[00170] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,65 (m, 3H), 7,53 (d, 2H), 4,46 (quad, 1H), 1,51 (d, 3H)

[00171] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3200-2500

[00172] Este procedimento é usado para preparar as aminas racêmicas na forma de cloridratos ou de bases livres.

#### PROTOCOLO XIIB : PROCESSO ALTERNATIVO PARA A CONVERSÃO DE CETONAS EM AMINAS RACÊMICAS

[00173] Por meio de exemplo, a síntese do intermediário **341** é descrita abaixo:

##### **Intermediário 341 :**

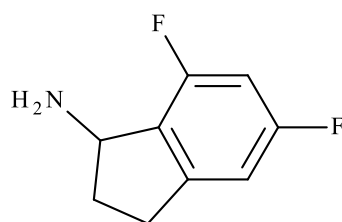
[00174] A uma solução de 5,7-diflúor-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-ona comercial (6 g, 35 mmoles) em piridina (60 mL) em temperatura ambiente é adicionado cloridrato de metoxilamina (3,0 g, 37 mmoles). A mistura reacional é agitada durante 20 horas em temperatura ambiente. A piridina é evaporada em vácuo, e o resíduo é agitado em água (30 mL) durante 1 hora, e em seguida coletado em uma frita. O sólido é enxaguado com água, e em seguida secado em vácuo a 50°C. O intermediário de oxima é obtido na forma de um sólido branco (6,5 g), que é em seguida reduzido para o intermediário **341** de acordo com o o processo descrito para o intermediário **48**.

[00175] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,10 (m, 2H), 6,50 (m, 3H), 4,80 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,15 (m, 1H)

[00176] **<sup>19</sup>F RMN**: -107,6, -110,8 (quad e dd, 2F)

[00177] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3380-2500



**341**

PROTOCOLO XIII : CONVERSÃO DE CETONAS EM INTERMEDIÁRIOS DE *TERC*-BUTANOSSULFINILAMINO QUIRAIS

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

[00178] Por meio de exemplo, a síntese do intermediário **286** é descrita abaixo:

**Intermediário 286 :**

[00179] A uma solução de 1-(3,5-difluorofenil)etanona comercial (20 g, 120 mmoles) em THF (332 mL) são adicionados em sucessão  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (34 mL, 163 mmoles), e em seguida (*R*)-(+)-2-metil-2-propanossulfinamida (14,5 g, 119 mmoles). A mistura é aquecida durante 24 horas a 70°C. A mistura, resfriada a -40°C, é transferida por canulação a uma suspensão de  $\text{NaBH}_4$  (18,1 g; 374 mmoles) em THF (220 mL). A mistura reacional em temperatura ambiente é tratada cuidadosamente com metanol (56 mL), e em seguida diluída com AcOEt (300 mL) e uma solução de NaCl aquosa (700 mL). A mistura resultante é filtrada em Celite®, a qual é enxaguada com THF e AcOEt. O filtrado é decantado, e a fase orgânica é secada em  $\text{MgSO}_4$ . A evaporação sob pressão reduzida produz um sólido branco, que é purificado em sílica-gel usando um gradiente de eluição de AcOEt/cloreto de metileno 0/100 a 40/60. O diastereoisômero **286** (18 g) é isolado na forma de um sólido branco.

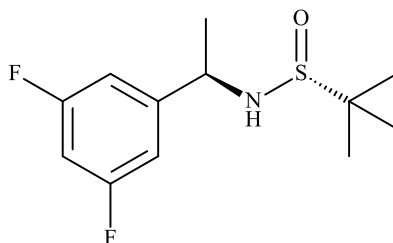
[00180]  **$^1\text{H}$  RMN** (400MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  7,15 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,38 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)



[00181] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3146, 1043

[00182] **GC-EI** (70 eV) : M<sup>+</sup>= 261,1

[00183] Pureza diastereoisomérica: de>99%



**286**

PROTOCOLO XIII B : MÉTODO ALTERNATIVO PARA A PREPARAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS DE *TERC*-BUTANOSSULFINIL-AMINA QUIRAIS

[00184] A preparação de intermediários de *terc*-butanossulfinilamina quirais pode ser dividida de acordo com a sequência descrita para o intermediário **331**.

**Intermediário 330 :**

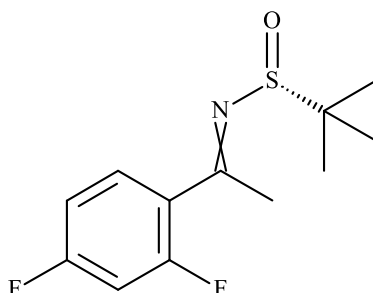
[00185] A uma solução de 1-(2,4-difluorofenil)etanona comercial (4 g, 25,6 mmoles) em 80 mL de THF são adicionados em sucessão Ti(OEt)<sub>4</sub> (13,1 g, 46 mmoles), e em seguida (*R*)-(+)-2-metil-2-propanossulfinamida (3,1 g, 25 mmoles). A mistura é aquecida durante 24 horas a 70°C. A mistura reacional, resfriada a cerca de 15°C, é vertida em uma solução de NaCl aquosa saturada, e em seguida acetato de etila é adicionado. Depois de agitar (30 minutos), a mistura é filtrada em Celite® e lavada com 80 mL de acetato de etila 2 vezes. O filtrado é decantado, e a fase orgânica é secada em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada até a secura. O resíduo é purificado por cromatografia *flash* em sílica (eluante: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt : 95/5). O intermediário **330** (5,2 g) é obtido na forma de um líquido amarelo.

[00186] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,80 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,20 (s, 9H)

[00187] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1603, 1080



[00188] **GC-EI** (70 eV) :  $M^+ = 259,1$



**330**

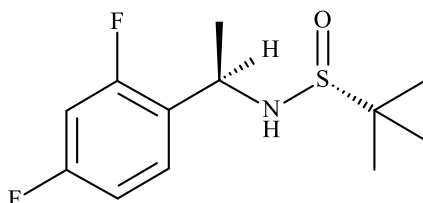
**Intermediário 331 :**

[00189] A uma solução do intermediário **330** (2,5 g, 9,64 mmoles) em 50 mL de THF, resfriada a  $-60^{\circ}\text{C}$  é adicionado  $\text{NaBH}_4$  (366 mg, 9,64 mmoles). Depois do retorno à temperatura ambiente, a mistura reacional é tratada cuidadosamente com metanol, e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo é apreendido em água e extraído com éter. A fase orgânica é lavada com uma solução de NaCl aquosa saturada, e em seguida secada em  $\text{MgSO}_4$ . O resíduo é purificado por cromatografia *flash* em sílica (eluante:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  : 80/20). O intermediário **331** é obtido (1,85 g) na forma de um sólido cristalino branco.

[00190]  **$^1\text{H}$  RMN** (300MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  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)

[00191] **IR ( $\text{cm}^{-1}$ )** : 3243, 1603, 853, 814

[00192] Pureza diastereoisomérica:  $\text{de} > 99\%$

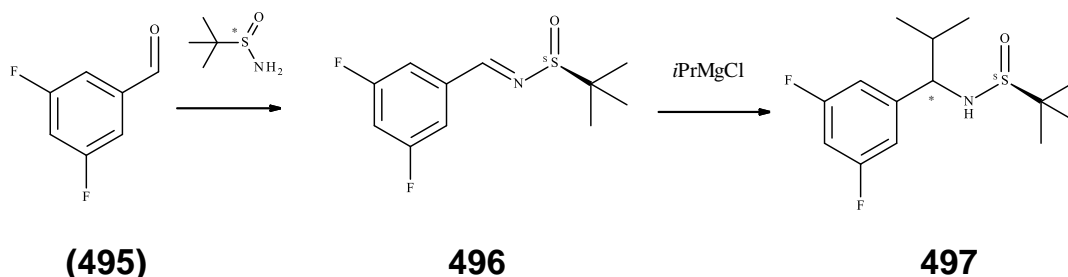


**331**

**PROTOCOLO XIV: CONVERSÃO DE ALDEÍDOS COMERCIAIS EM INTERMEDIÁRIOS DE TERC-BUTANOSSULFINILAMINA QUIRAIS**



[00193] Por meio de exemplo, a síntese do intermediário **497** *N*-[1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropil]-2-metilpropano-2-sulfinaida) é descrita abaixo:



#### Intermediário 496 :

[00194] A uma solução de (S)-(-)-2-metilpropano-2-sulfinaida (44,7 g, 368 mmoles) em metanol (500 mL) é adicionado em temperatura ambiente, tBuOK (3,93 g). Depois de 15 minutos de agitação em temperatura ambiente, 3,5-difluor-benzaldeído comercial (50 g, 0,35 mole) é adicionado. A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, e em seguida é hidrolisada com uma solução de NH<sub>4</sub>Cl aquosa saturada. A evaporação do metanol em vácuo permite um sólido cristalizar, cujo sólido é apreendido em 300 mL de água, filtrado e lavado com água. O sólido é dissolvido em éter, lavado com uma solução de NaCl aquosa saturada, secado em MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado em vácuo. O intermediário **496** (74,5 g) é obtido na forma de um óleo, que cristaliza.

[00195] <sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,58 (s, 1H), 7,70 (amplo d, 2H), 7,50 (t, 1H), 1,25 (s, 9H)

[00196] IR (cm<sup>-1</sup>) : 1620, 1142,1078

#### Intermediário 497 :

[00197] A uma solução do intermediário **496** (3 g, 12 mmoles) em THF (60 mL), resfriada a -65°C, é adicionada uma solução de isopropilMgBr (3M/éter) (9 mL, 27 mmoles) no decorrer de 20 minutos. Depois de monitoramento, a mistura reacional é hidrolisada a -40°C com uma solução de NH<sub>4</sub>Cl aquosa saturada. A mistura é decantada



na presença de etil éter, e a fase orgânica é lavada com uma solução de NaCl saturada, secada em  $\text{MgSO}_4$ , e em seguida concentrada. Cromatografia em sílica (eluante  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  99/1 a 85/15) produz o intermediário **497** (2,7 g) na forma de um óleo.

[00198]  $^1\text{H RMN}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  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)

[00199]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 3189, 1116, 1040

#### PROTOCOLO XV : PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE *TERC*-BUTILCARBAMATO

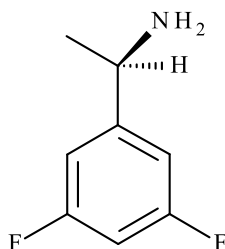
[00200] O auxiliar quiral foi clivado em um meio ácido de acordo com o seguinte protocolo:

##### Intermediário 287 :

[00201] Uma solução do intermediário **286** (18 g, 69 mmoles) em etil éter (580 mL) é tratada com ácido clorídrico em  $\text{Et}_2\text{O}$  (solução a 2M, 59 mL). A mistura reacional é agitada durante 20 horas em temperatura ambiente. O precipitado é filtrado em uma frita, e em seguida secado em vácuo. O cloridrato de **287** (11,5 g, ee > 99%) é obtido na forma de um sólido branco.

[00202]  $^1\text{H RMN}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8,68 (amplo s, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 4,45 (quad, 1H), 1,50 (d, 3H)

[00203]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 3100-2500



**287**

[00204] As aminas obtidas são protegidas na forma de *terc*-butilcarbamatos de acordo com o procedimento descrito para o intermediário **158** (protocolo VI).



[00205] Quando os cloridratos são obtidos, eles são tratados com hidróxido de sódio a 1N, e as aminas obtidas são protegidas como indicado acima.

#### PROTOCOLO XVI: PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE TRIFLUOROACETAMIDA

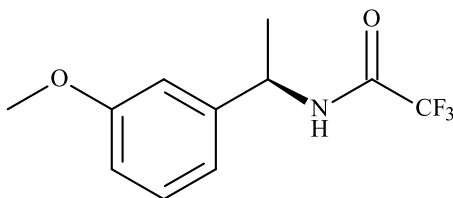
[00206] Por meio de exemplo, o procedimento para preparar o intermediário **17** é descrito abaixo:

##### Intermediário 17 :

[00207] A uma solução de (*R*)-(+)-1-(3-metoxifenil)etilamina comercial (50 g, 330 mmoles) em cloreto de metileno (400 mL) em temperatura ambiente é adicionada lentamente uma solução de anidrido trifluoroacético (46 mL, 330 mmoles). A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 2½ horas. A mistura reacional é lavada com uma solução de HCl aquosa a 1N (400 mL). O todo é decantado, e a fase orgânica é secada por passagem em MgSO<sub>4</sub>. A evaporação sob pressão reduzida produz o intermediário **17** (84 g) na forma de um sólido, que é usado sem tratamento adicional na etapa seguinte.

[00208] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,30 (m, 1H), 6,90 (2d e s, 3H), 6,45 (amplo s, 1H), 5,10 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,60 (d, 3H)

[00209] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3293, 1696, 1612, 1588

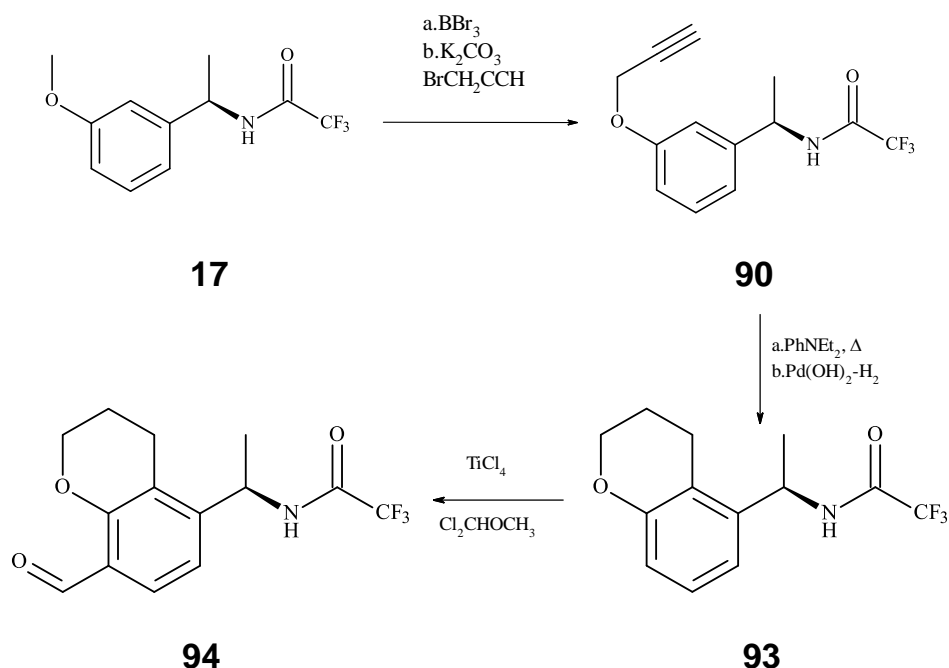


**17**

#### Protocolo XVII

[00210] Por meio de exemplo, a preparação de **94** é descrita abaixo:



**Intermediário 90 :**

[00211] A uma solução do intermediário **17** (65 g, 262 mmoles) em cloreto de metileno (800 mL) a  $-70^\circ\text{C}$  é adicionada lentamente uma solução de  $\text{BBr}_3$  (1M em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (480 mL, 480 mmoles). A mistura é trazida para a temperatura ambiente durante um período de 2 horas. Depois de monitoramento por HPLC, a mistura reacional é resfriada a  $-70^\circ\text{C}$  e tratada cuidadosamente com metanol (200 mL). A solução é concentrada em vácuo, o resíduo é apreendido cuidadosamente em água (300 mL), e a mistura é tratada com  $\text{NaOAc}$  até que o pH 4-5 seja alcançado. O todo é decantado na presença de cloreto de metileno (500 mL), e a fase orgânica é secada por passagem em  $\text{MgSO}_4$ . A evaporação sob pressão reduzida produz o intermediário **90** (64 g) na forma de um sólido bege, que é usado sem tratamento adicional na etapa seguinte.

[00212]  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  9,70 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 4,90 (quint, 1H), 1,42 (d, 3H)

[00213] **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3298, 1702, 1153

**Intermediário 93:**



### Etapa 1

[00214] A uma solução do intermediário **90** (21 g, 90 mmoles) em DMF (450 mL) são adicionados K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 g, 108 mmoles), e em seguida brometo de propargila (11 mL, 98 mmoles). A mistura é agitada a 60°C durante 4 horas. Depois de monitoramento por HPLC, a mistura reacional, resfriada em temperatura ambiente é vertida em uma mistura de água/gelo (1 L/1 kg). O sólido é filtrado em uma frita e lavado com água. Secagem em vácuo produz o intermediário esperado (24 g) na forma de um sólido bege, que é usado sem tratamento adicional na etapa seguinte.

[00215] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,70 (amplo s, 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)

[00216] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3301, 1693, 1158

### Etapa 2

[00217] Uma suspensão do intermediário obtido acima (5 g, 11 mmoles, 1 eq) em dietilanilina (7 mL) é aquecida em um forno de micro-ondas (CEM, DISCOVER, modo padrão) durante 40 minutos a 210°C. A mistura reacional é vertida em uma mistura de água/gelo/AcOEt (0,2 L/0,2 kg/0,2 L), com agitação, e é em seguida tratada com HCl a 12N até que um pH 1 estável seja alcançado, e a fase orgânica é lavada com uma solução de NaCl saturada (1L), e em seguida secada por passagem em MgSO<sub>4</sub>. A evaporação sob pressão reduzida produz um óleo, que é cromatografado em sílica-gel usando uma mistura de eluante CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ciclo-hexano (30/70 a 50/50). A mistura de dois compostos **a** e **b** (2,3 g) é obtida na forma de um óleo amarelo (relação **a/b** : 56/43).

### Intermediário a :

[00218] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,90 (s, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,9-6,7 (2d, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,70 (m, 2H),



1,40 (d, 3H)

[00219] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3284, 1692

### Etapa 3

[00220] A uma solução de **a/b** (7,1 g, 26,1 mmoles, 1 eq) em metanol (700 mL) é adicionado Pd(OH)<sub>2</sub> (2,9 g, 40% em peso). A mistura resultante é agitada em pressão atmosférica e em temperatura ambiente até que o material de partida tenha desaparecido (monitoramento por GC). A mistura reacional é filtrada. A evaporação sob pressão reduzida do filtrado produz uma mistura dos intermediários **93a/93b** (5,8 g), que é usada sem tratamento adicional na etapa seguinte.

### Intermediário 93a :

[00221] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,80 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,90 (amplo d, 1H), 6,65 (amplo d, 1H), 5,10 (quint, 1H), 4,10 (t, 2H), 2,85-2,6 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,40 (d, 3H)

[00222] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3276, 1691, 1181

### Intermediário 94 :

#### **2,2,2-Triflúor-*N*-[(1*R*)-1-(8-formil-3,4-di-hidro-2*H*-cromen-5-il)etil]acetamida**

[00223] A uma solução de **93a/93b** (2,58 g, 9,4 mmoles) em cloreto de metileno (40 mL) a 0°C são adicionados TiCl<sub>4</sub> (1,8 mL, 16 mmoles), e em seguida Cl<sub>2</sub>CHOMe (0,78 mL, 8,6 mmoles). A mistura resultante é agitada em temperatura ambiente durante 20 horas, e em seguida vertida em uma mistura de água/gelo (250 mL/250 g). O todo é decantado na presença de cloreto de metileno (500 mL), e a fase orgânica é secada por passagem em MgSO<sub>4</sub>. A evaporação sob pressão reduzida produz um óleo, que é cromatografado em sílica-gel (eluante CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (97/3)). O intermediário **94** (0,9 g) é obtido na forma de um óleo.

[00224] **<sup>1</sup>H RMN** (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 10,30 (s, 1H), 10,00 (1H),

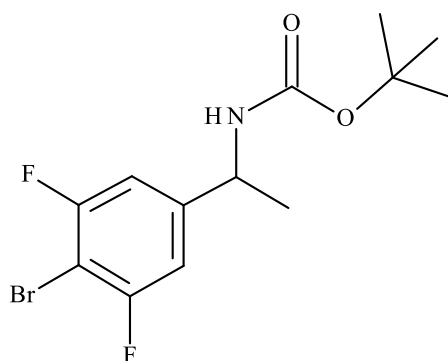


7,55 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,10 (quad, 1H), 4,28 (t, 2H), 2,9-2,78 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,40 (dd, 3H)

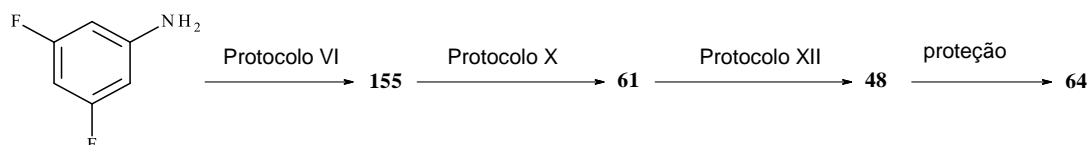
[00225] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3303, 1716, 1660

Preparação de precursores de fenila - Exemplos

**Intermediário 64 :**



**64**



[00226] Obtido por proteção de amina **48** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158**

[00227] <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 6,90 (d, 2H), 4,70 (2m, 2H), 1,40 (m e d, 12H)

[00228] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3420, 1680

**Intermediários 145 e 146 :**

[00229] O intermediário **64** (11 g) foi cromatografado por cromatografia de alta pressão em um suporte quiral (coluna ChiralPak IC, eluante heptano/THF 100/5, detecção UV 270 nm) para produzir os intermediários **145** (4 g) e **146** (4 g).

**Intermediário 145 :**

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

[00230] <sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7,45 (amplo d, 1H), 7,20 (d, 2H), 4,65 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)



[00231] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3368, 1678

[00232] A atribuição de quiralidade realizada por IR-VCD com base nos espectros infravermelhos de (1*R*)-1-(4-bromofenil)etanamina.

**Intermediário 146 :**

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

[00233] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7,14 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,32 (d, 3H)

[00234] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3366, 1678

[00235] Atribuição de quiralidade realizada por IR-VCD com base nos espectros infravermelhos de (1*S*)-1-(4-bromofenil)etanamina.

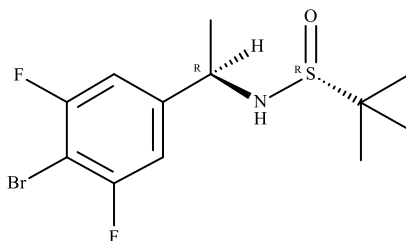
[00236] Os intermediários **145** e **146** podem da mesma forma ser obtidos a partir dos intermediários **166** e **161**, respectivamente, usando as condições de **protocolo XV**.

**Intermediário 166 :**

[00237] Obtido por reação do intermediário **61** e (*R*)-(+)-2-metil-2-propanossulfinamida de acordo com o **protocolo XIIIb**

[00238] LC/MS : [M+H]<sup>+</sup> medido 339

[00239] pureza química 85%.



**166**

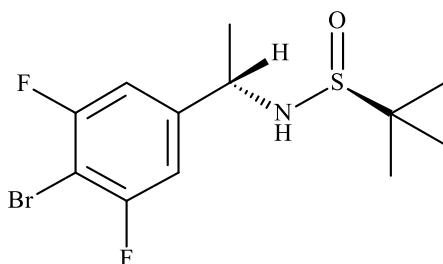
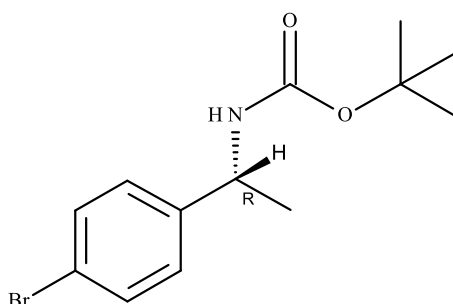
**Intermediário 161 :**

[00240] Obtido por reação do intermediário **61** e (*S*)-(-)-2-metil-2-propanossulfinamida de acordo com o **protocolo XIIIb**

[00241] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,34 (d, 2H), 5,81 (d, 1H), 4,41 (quint, 1H), 1,38 (d, 3H), 1,12 (s, 9H)

[00242] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3174

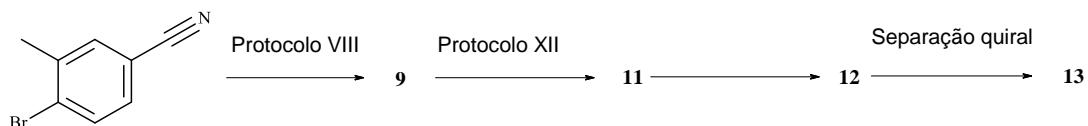


**161****Intermediário 5 :****5**

[00243] Obtido por proteção de (1*R*)-1-(4-bromofenil)etanamina comercial de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158**

[00244] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,50 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

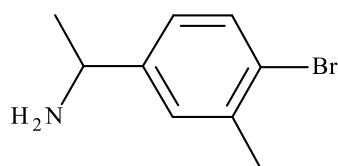
[00245] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3373, 1681.

**Intermediários 13 e 313 :****Intermediário 11 :**

[00246] Obtido a partir do intermediário **9** de acordo com o **protocolo XII**

[00247] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) : 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)

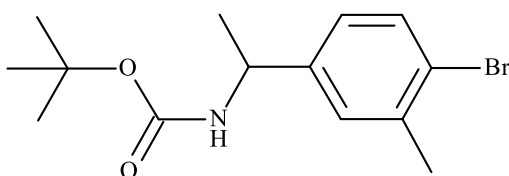


**11****Intermediário 12 :**

[00248] A uma solução do intermediário **11** (28 g, 131 mmoles) em cloreto de metileno (1,4 L) em temperatura ambiente é adicionada uma solução de di-*tert*-butil dicarbonato (28 g, 131 mmoles) em cloreto de metileno (0,36 L). A mistura reacional é agitada durante 3½ horas, e em seguida uma solução de HCl aquosa a 1N é adicionada. A fase orgânica é secada em MgSO<sub>4</sub>, e em seguida concentrada em vácuo. O sólido resíduo é agitado em pentano durante 1 hora, e o sólido é coletado em uma frita. O intermediário **12** é obtido na forma de um sólido branco.

[00249] <sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,50 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,54 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,27 (d, 3H)

[00250] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3374, 1684

**12**

[00251] O intermediário **12** (122 g) foi em seguida cromatografado por cromatografia de alta pressão em um suporte quiral (coluna ChiralPak (R,R) WHELK, eluante iPrOH, detecção : 220 nm) para produzir os enantiômeros **313** (48 g) e **13** (57 g).

**Intermediário 313 :**

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

[00252] **Pureza ótica:** >99%, intermediário **13** < 1%.



**Intermediário 13 :**

[00253]  $^1\text{H RMN}$  (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) : 7,50 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,54 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,27 (d, 1H)

[00254] **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3374, 1684

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

[00255] **Pureza ótica** : >99%, intermediário **313** < 1%

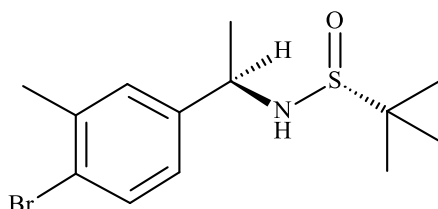
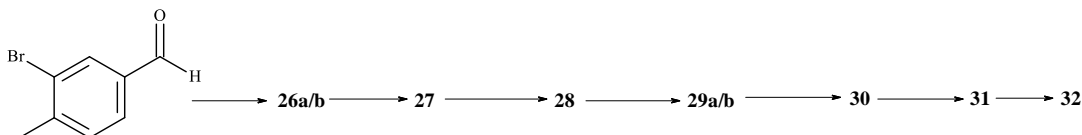
[00256] O intermediário **13** pode da mesma forma ser obtido a partir do intermediário **459** usando as condições de **protocolo XV**.

**Intermediário 459 :**

[00257] Obtido por reação do intermediário **9** e (*R*)-(+)-2-metil-2-propanossulfinamida de acordo com o **protocolo XIIIb**

[00258]  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  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)

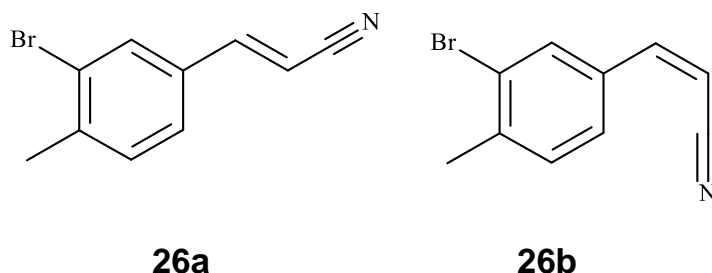
[00259] **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3207, 1052

**459****Intermediário 32 :****Intermediários 26a/b :**

[00260] A uma solução de etóxido de sódio preparada por adição de sódio (9,1 g, 396 mmoles) a etanol (400 mL) previamente resfriada a 0°C é adicionado  $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{CN}$  (63 mL, 396 mmoles). A mistura resultante é agitada a 0°C durante 30 minutos, e em



seguida 3-bromo-4-metilbenzaldeído comercial (77 g, 391 mmoles) é adicionado lentamente (aproximadamente 20 minutos). A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente até que o material de partida tenha desaparecido, e é em seguida vertida em água (4 L). O precipitado é filtrado em uma frita, enxaguado com água e secado em vácuo. A mistura dos intermediários **26a/b** (mistura de Z e E forma-se) é obtida (81 g) e usada na etapa seguinte.

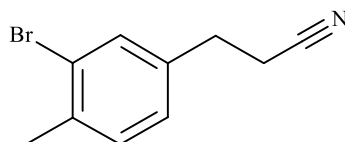


#### **Intermediário 27 :**

[00261] A uma solução dos intermediários **26a/b** (75 g, 338 mmoles) em isopropanol (1 L) é adicionado  $\text{NaBH}_4$  (51 g, 1,35 mole). A mistura reacional é aquecida a 90-100°C durante 48 horas e agitada com retorno à temperatura ambiente durante 2 dias. O solvente é evaporado, e o resíduo é apreendido em água, neutralizado cuidadosamente com HCl concentrado e extraído com AcOEt. A fase orgânica é lavada em sucessão com água e com uma solução de NaCl aquosa saturada e é em seguida secada em  $\text{MgSO}_4$  e concentrada em vácuo. O óleo é cromatografado em sílica-gel (cloreto de metileno 100%). O intermediário **27** (58 g) é obtido na forma de um óleo.

[00262]  **$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,40 (d, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,10 (dd, 1H); 2,90 (t, 2H); 2,60 (t, 2H); 2,40 (s, 3H)

[00263] **IR ( $\text{cm}^{-1}$ )** : 2247, 1040.



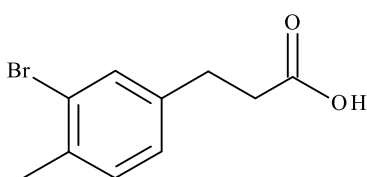


**27****Intermediário 28 :**

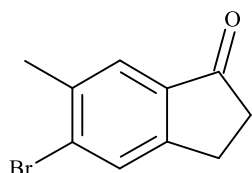
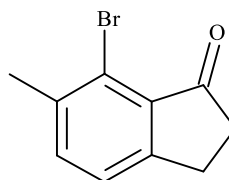
[00264] O intermediário **27**, tratado de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **599** (**protocolo V**), produz o intermediário **28** (60 g).

[00265] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 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).

[00266] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3400, 2100, 1697.

**28**

[00267] **Intermediários 29a/b** : A uma mistura de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (14 g, 100 mmoles) e ácido metanossulfônico (142 mL) previamente aquecida a 60°C durante 2 horas é adicionado o intermediário **28** (12 g, 50 mmoles). A mistura reacional é agitada durante 35 minutos a 60°C e é em seguida vertida cuidadosamente em gelo. A mistura é extraída com AcOEt, e a fase orgânica é lavada em sucessão com água, com uma solução de NaOH aquosa a 4N, novamente com água e com uma solução de HCl. A fase orgânica é secada em MgSO<sub>4</sub> e concentrada em vácuo. O resíduo é solidificado em éter isopropílico. A mistura dos intermediários **29a/b** (5 g) obtida é usada na etapa seguinte.

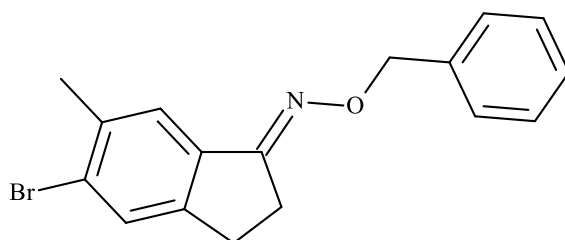
**29a****29b****Intermediário 30 :**

[00268] A mistura dos intermediários **29a/b** (5,2 g, 23 mmoles) é tratada de acordo com o protocolo descrito para o Exemplo **341**,



cloridrato de metoxilamina sendo substituído por cloridrato de *o*-benzilidroxilamina. Depois de tratamento e cromatografia (SiO<sub>2</sub>, eluante : tolueno/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 80/20), intermediário **30** (2,5 g) é obtido.

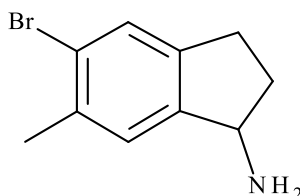
[00269] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,55 (s, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,4-7,25 (m, 5H); 5,20 (s, 2H); 2,90 (2m, 4H); 2,40 (s, 3H).

**30**

### **Intermediário 31:**

[00270] Obtido a partir do intermediário **30** de acordo com o processo descrito para o intermediário **48 (protocolo XII)**

[00271] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 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**

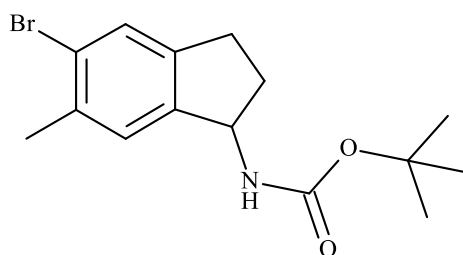
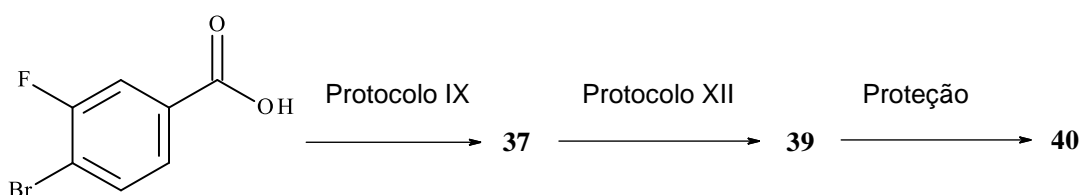
### **Intermediário 32 :**

[00272] Obtido por proteção do intermediário **31** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158 (protocolo VI)**

[00273] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,40 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,10 (quad, 1H), 4,70 (amplo d, 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)

[00274] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3299, 1674



**32****Intermediário 40 :**

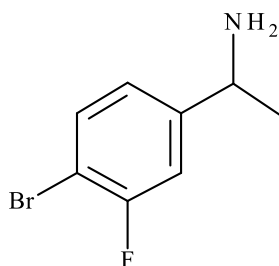
[00275] A síntese do intermediário **37** é descrita por meio de exemplo para o **protocolo IX**.

**Intermediário 39 :**

[00276] Obtido a partir do intermediário **37** de acordo com o **protocolo XII**

[00277] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 7,49 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 4,11 (quad, 1H), 1,50 (s, 2H), 1,35 (d, 3H)

[00278] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3372, 3288

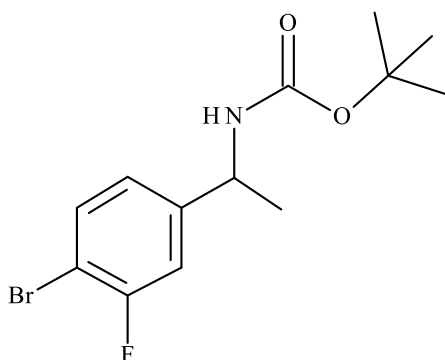
**39****Intermediário 40 :**

[00279] Obtido por proteção do intermediário **39** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158 (protocolo VI)**

[00280] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)



[00281] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3365, 1678



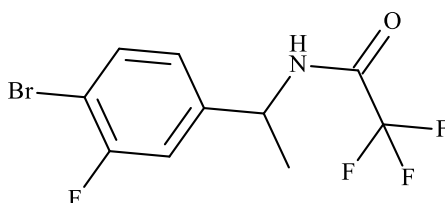
**40**

**Intermediário 676:**

[00282] Obtido a partir do intermediário **39** de acordo com o **protocolo XVI**

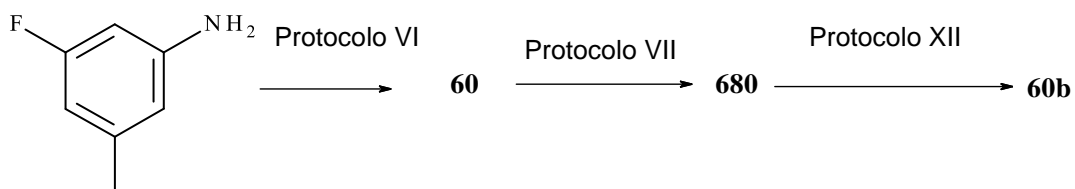
[00283] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,80 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,00 (quint, 1H), 1,45 (d, 3H)

[00284] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3267, 1702, 1556, 1205, 1146



**676**

**Intermediário 60b :**



**Intermediário 60 :**

**4-Bromo-3-flúor-5-metilanilina**

[00285] Obtido por bromação de 3-flúor-5-metilanilina comercial de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **67** (**protocolo VI**)

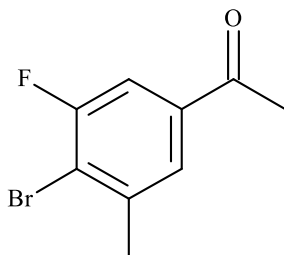
**Intermediário 680 :**



[00286] Obtido a partir de 4-bromo-3-flúor-5-metilanilina **60** de acordo com o **protocolo VII**

[00287]  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,60 (dd, 1H); 7,50 (dd, 1H); 2,60 (s, 3H); 2,50 (amplo s, 3H)

[00288] **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1687



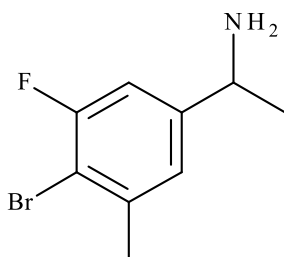
**680**

**Intermediário 60b :**

[00289] Obtido a partir do intermediário **680** de acordo com o **protocolo XII**

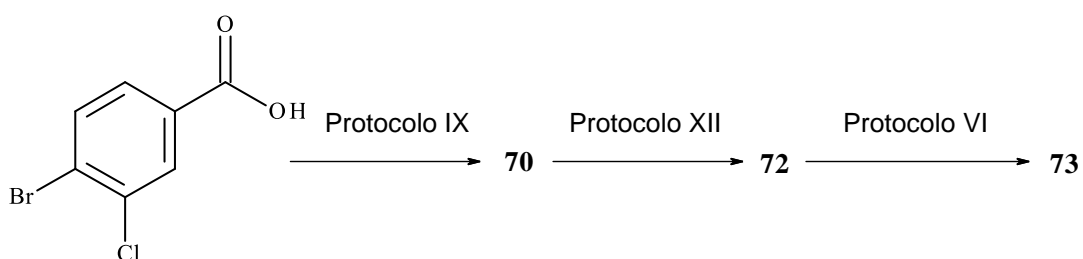
[00290]  $^1\text{H RMN}$  (300MHz ;  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 7,20 (m, 2H), 3,90 (quad, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,20 (d, 3H)

[00291] **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3650-3030



**60b**

**Intermediário 73 :**



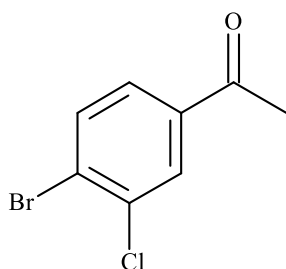
**Intermediário 70 :**



[00292] Obtido a partir de ácido 4-bromo-3-clorobenzoico comercial e brometo de metilmagnésio de acordo com o **protocolo IX**

[00293] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,00 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 2,60 (s, 3H)

[00294] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1680



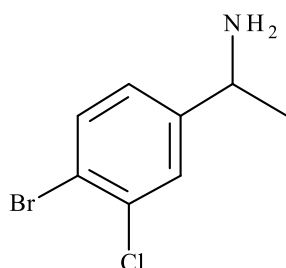
**70**

**Intermediário 72 :**

[00295] Obtido a partir do intermediário **70** de acordo com o **protocolo XII**

[00296] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 7,55 (d, 1H), 7,50 (sd, 1H); 7,10 (dd, 1H ; ) 4,10 (quad, 1H); 1,60 (m, 2H); 1,35 (d, 3H)

[00297] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3650, 3000



**72**

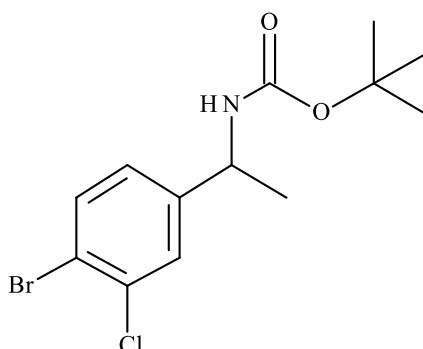
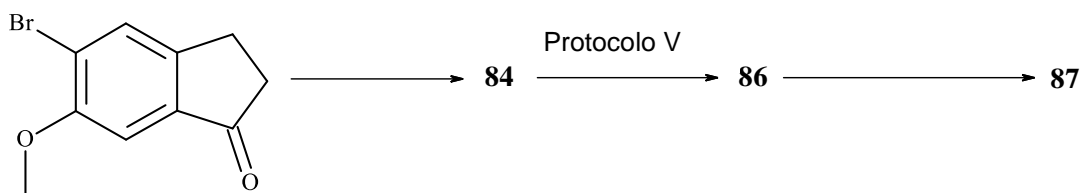
**Intermediário 73 :**

[00298] Obtido por proteção do intermediário **72** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158 (protocolo VI)**

[00299] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,55 (d, 1H), 7,40 (sd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,70 (m, 2H), 1,40 (m, 12H)

[00300] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3365, 1681



**73****Intermediário 87 :****Intermediário 84 :**

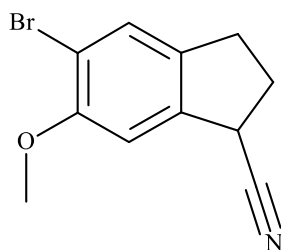
[00301] A uma mistura de 5-bromo-6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (10 g, 41 mmoles) e LiCN (0,27 g, 8,3 mmoles) em THF (105 mL) é adicionado (Et<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>POCN (9,5 mL, 62 mmoles). A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 5 horas, e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo é apreendido em AcOEt e lavado com água, e em seguida com uma solução de NaCl aquosa saturada. A fase orgânica é secada em MgSO<sub>4</sub> e concentrada em vácuo. O resíduo é apreendido em tolueno (100 mL), e em seguida tratado com BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (10,2 mL, 82,96 mmoles) durante 5 horas. A mistura é lavada com água, e em seguida com uma solução de NaCl aquosa saturada. A fase orgânica é secada em MgSO<sub>4</sub>, e em seguida concentrada em vácuo. O intermediário **83** (5-bromo-6-metóxi-3H-indeno-1-carbonitrila) desse modo obtido (11,9 g) é usado na etapa seguinte sem purificação adicional. Uma solução de **83** (10 g, 41 mmoles) em THF (70 mL) é adicionada no decorrer de 10 minutos a uma mistura de NaBH<sub>4</sub> (4,7 g, 124 mmoles) em THF (100 mL), esta adição é exotérmica (T<sub>max</sub> 48°C). A mistura é



aquecida a 50°C durante 2½ horas, e em seguida resfriada a cerca de 0°C. Uma solução de HCl a 4N (30 mL) é adicionada, seguido por Et<sub>2</sub>O (250 mL) e água (50 mL). A fase orgânica é extraída, secada em MgSO<sub>4</sub> e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica (eluante CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ciclo-hexano 50/50). O intermediário **84** (3 g) é obtido na forma de um sólido amarelo.

[00302] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,45 (s, 1H) ; 6,95 (s, 1H), 4,05 (t, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,0-2,9 (2m, 2H), 2,6-2,4 (2m, 2H)

[00303] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 2238

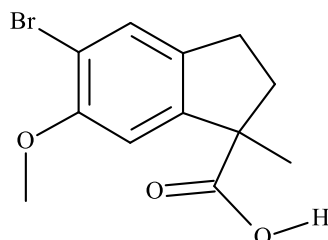


**84**

#### **Intermediário 86 :**

[00304] Obtido a partir do intermediário **84** de acordo com o protocolo descrito para a preparação do intermediário **599 (protocolo V)**

[00305] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13,0-11,0 (m, 1H), 7,40 (s, 1H) ; 6,95 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,0-2,75 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,45 (s, 3H).



**86**

#### **Intermediário 87 :**

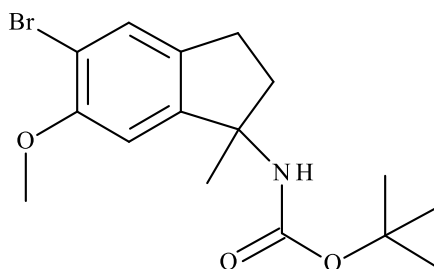
[00306] A uma solução de *t*BuOH (18,3 mL) e Boc<sub>2</sub>O (1,56 g, 7,1 mmoles) que foi previamente aquecida durante 2 horas a 90°C, e em



seguida retornada para a temperatura ambiente são adicionados em sucessão intermediário **86** (2,31 g, 8 mmoles),  $\text{NEt}_3$  (1,13 mL, 8 mmoles) e  $\text{PhO}_2\text{PON}_3$  (1,75 mL). A mistura é aquecida a  $90^\circ\text{C}$  durante 3 dias e é em seguida concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica (eluante  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100%) para produzir intermediário **87** (1,5 g).

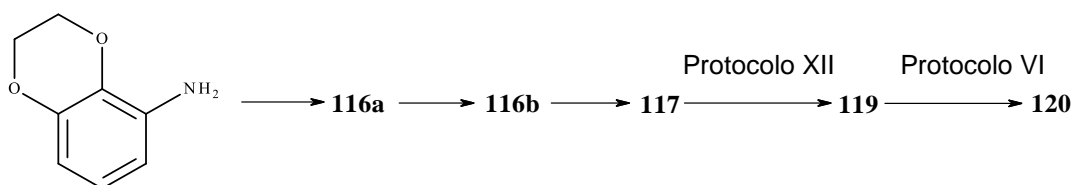
[00307]  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz ;  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  7,35 (s, 1H) ; 7,00 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,30 (amplo s, 9H)

[00308]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 3356, 1694



**87**

### Intermediário 120 :



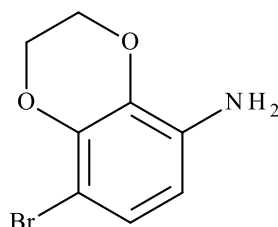
### Intermediário 116a :

[00309] A uma solução de 2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-5-amina (40 g, 260 mmoles) em DMF (750 mL) resfriada a  $-30^\circ\text{C}$  é adicionada gota a gota uma solução de *N*-bromossuccinimida (47 g) em DMF (250 mL). A mistura é agitada durante 1 hora e é em seguida vertida em uma mistura de água/gelo (500 mL/500 g) ; o precipitado que se forma é dissolvido em cloreto de metileno. A fase orgânica é secada em  $\text{MgSO}_4$ , e em seguida concentrada em vácuo. O intermediário **116a** é obtido na forma de um sólido violeta (30 g).



[00310] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,78 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,25 (m, 4H), 4,90 (s, 2H)

[00311] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3480



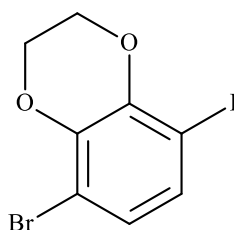
**116a**

**Intermediário 116b :**

[00312] A uma mistura do intermediário **116a** (7 g, 30 mmoles) em água (20 mL) é adicionado HCl<sub>cc</sub> (20 mL), a mistura resultante é resfriada a 0°C, e uma solução de NaNO<sub>2</sub> (2,2 g) em água (10 mL) é adicionada. A mistura é agitada durante 1½ h a 0°C, e em seguida uma solução de KI aquosa (5 g em 7 mL) é adicionada, e o todo é aquecido gradualmente a 90°C. Depois do retorno à temperatura ambiente, a mistura é vertida em gelo, e o precipitado que se forma é dissolvido em AcOEt. A fase orgânica é lavada com uma solução de tiosulfato de sódio a 0,1N, secada em MgSO<sub>4</sub>, e em seguida evaporada em vácuo. O intermediário **116b** é obtido na forma de um sólido marrom (7 g) (que pode ser cromatografado em sílica-gel (ciclohexano/cloreto de metileno 80/20 a 0/100)).

[00313] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,25 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,40 (s, 4H)

[00314] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1734



**116b**

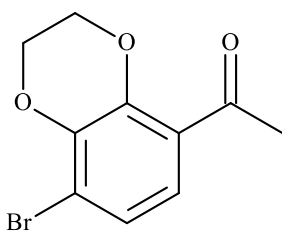


**Intermediário 117 :**

[00315] A uma solução, desgaseificada com nitrogênio, do intermediário **116b** (15 g, 44 mmoles) em DMF (500 mL) é adicionado tri-butil-(1-etoxivinil)-estanho (15 mL, 44 mmoles). A solução é trazida para 70°C, e em seguida  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (3,7 g) é adicionado. A mistura é aquecida a 70°C até que o intermediário de partida tenha desaparecido. Depois do retorno à temperatura ambiente, a mistura reacional é tratada em sucessão com 10 g de KF em água (1 L) e com etil éter. Os sais são filtrados, e a fase orgânica é concentrada em vácuo. O resíduo desse modo obtido é dissolvido em THF e agitado durante 1 hora na presença de 30 mL de uma solução de HCl aquosa a 1N. A mistura é em seguida decantada na presença de 1 L de  $\text{Et}_2\text{O}$ , e a fase orgânica é secada em  $\text{MgSO}_4$ . A evaporação sob pressão reduzida produz um óleo, que é cromatografado em sílica-gel usando um gradiente de eluição de ciclo-hexano/cloreto de metileno (50/50 a 20/80). O intermediário **117** é obtido na forma de um sólido laranja (4,6 g).

[00316]  $^1\text{H RMN}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  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)

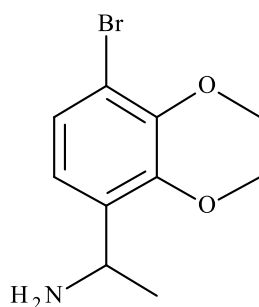
[00317]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 1664

**117****Intermediário 119 :**

[00318] Obtido a partir do intermediário **117** de acordo com o **protocolo XII**

[00319]  $^1\text{H RMN}$  (400MHz ;  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 7,08 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,30 (m, 4H), 4,20 (quad, 1H), 1,20 (d, 3H)

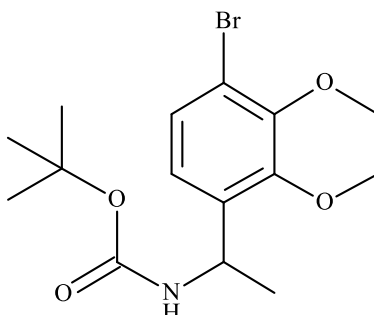
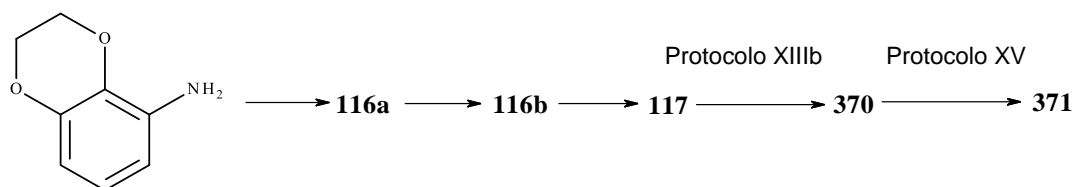


**119****Intermediário 120 :**

[00320] Obtido por proteção do intermediário **119** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158 (protocolo VI)**

[00321] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,33 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 1,35 (s, 9H), 1,20 (d, 3H)

[00322] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3368, 1684

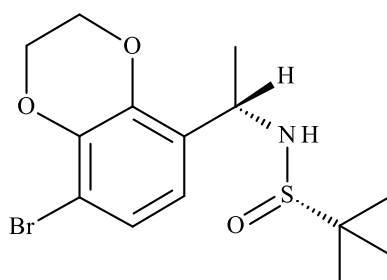
**120****Intermediário 371 :****Intermediário 370 :**

[00323] Obtido a partir do intermediário **117** e (S)-(-)-2-metil-2-propanossulfonamida de acordo com o **protocolo XIIIb**

[00324] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,12 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,32 (m, 4H), 1,33 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)



[00325] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3500, 3000, 1056



**370**

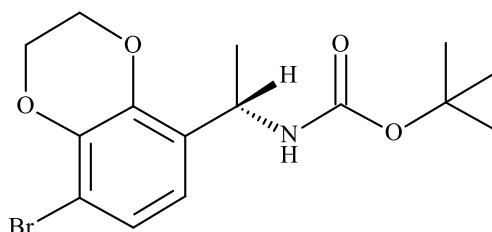
**Intermediário 371 :**

[00326] Obtido a partir do intermediário **370** de acordo com o **protocolo XV**

[00327] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,35 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,33 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,21 (d, 3H)

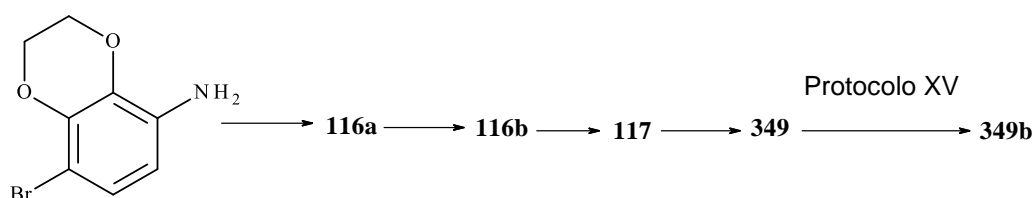
[00328] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3260, 1695, 1676

[00329] **Excesso enantiomérico** > 99%



**371**

**Intermediário 349b :**



**Intermediário 349 :**

[00330] A uma solução do intermediário **117** (10,7 g, 41 mmoles) em 160 mL de THF são adicionados em sucessão Ti(OEt)<sub>4</sub> (30 mL, 143 mmoles), e em seguida (*R*)-(+)-2-metil-2-propanossulfonamida (5 g, 41 mmoles). A mistura é aquecida durante 48 horas a 55°C. A



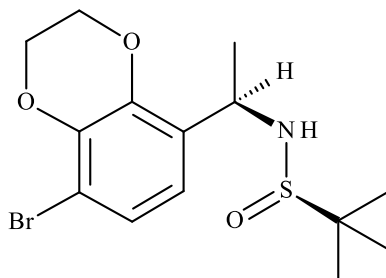
mistura, resfriada a  $-40^{\circ}\text{C}$ , é transferido por canulação a uma suspensão de  $\text{NaBH}_4$  (3,1 g ; 82 mmoles) em 46 mL de THF. A mistura reacional, em temperatura ambiente, é tratada cuidadosamente com metanol, e em seguida diluída com 300 mL de acetato de etila e 700 mL de uma solução de NaCl aquosa saturada. A mistura resultante é filtrada em Celite<sup>®</sup>, a qual é enxaguada com THF e AcOEt. O filtrado é decantado, e a fase orgânica é secada por passagem em  $\text{MgSO}_4$ . A evaporação sob pressão reduzida produz um sólido branco, que é purificado em sílica usando um gradiente de eluição de AcOEt/cloreto de metileno 0/100 a 40/60. O diastereoisômero **349** (7 g) é isolado na forma de um sólido branco.

[00331]  **$^1\text{H}$  RMN** (400MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  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)

[00332] **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3265, 1057

[00333] **GC-EI** (70 eV) :  $\text{M}^+ = 361$

[00334] Pureza diastereoisomérica : de>99%



**349**

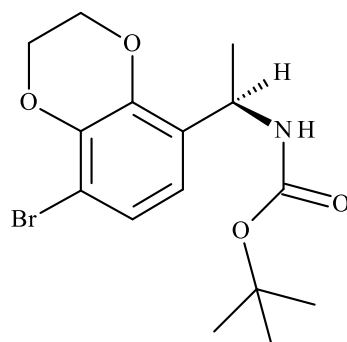
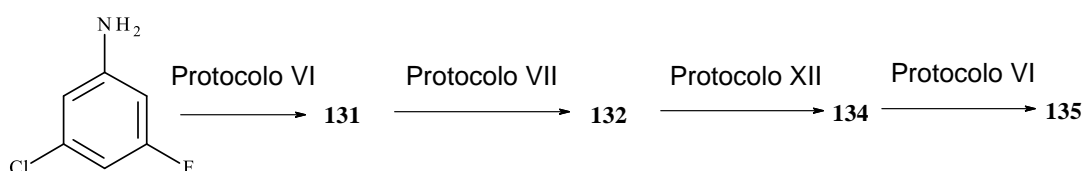
**Intermediário 349b :**

[00335] Obtido a partir do intermediário **349** de acordo com o **protocolo XV**

[00336]  **$^1\text{H}$  RMN** (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  7,33 (amplo d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,32 (amplo m, 4H), 1,35 (amplo s, 9H), 1,21 (d, 3H)

[00337] **Excesso enantiomérico** > 99%



**349b****Intermediário 135 :****Intermediário 131****4-Bromo-3-cloro-5-fluoroanilina**

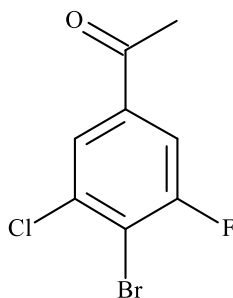
[00338] Obtido por bromação de 3-cloro-5-fluoroanilina comercial de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **67** (**protocolo VI**)

**Intermediário 132 :**

[00339] Obtido a partir do intermediário **131** de acordo com o **protocolo VII**

[00340]  $^1\text{H}$  RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,85 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 2,60 (s, 3H)

[00341] IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1692, 1206.

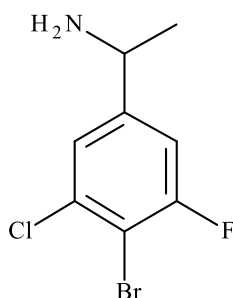
**132****Intermediário 134 :**



[00342] Obtido a partir do intermediário **132** de acordo com o **protocolo XII**

[00343]  $^1\text{H RMN}$  (300MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 7,30 (s, 1H), 7,05 (d, 1H) 4,10 (quad, 1H); 1,35 (d, 3H)

[00344] **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3600, 2500



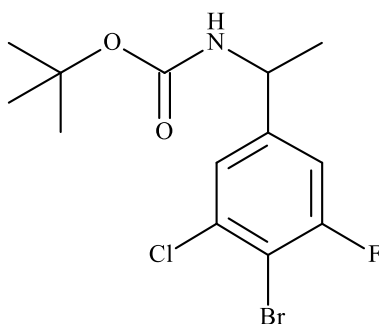
**134**

**Intermediário 135 :**

[00345] Obtido por proteção do intermediário **134** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158 (protocolo VI)**

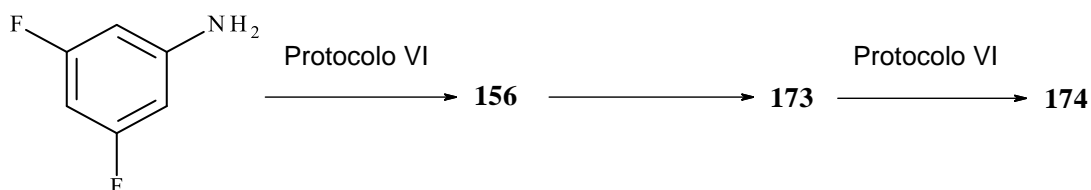
[00346]  $^1\text{H RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,20 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,75 (amplo s, 1H), 4,70 (m, 1H), 1,40 (s e d, 12H)

[00347] **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3367, 1682, 1163



**135**

**Intermediário 174 :**



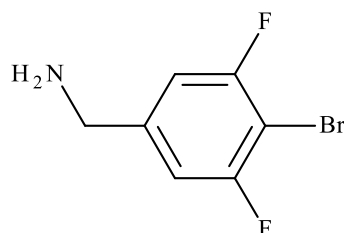
**Intermediário 173 :**



[00348] O intermediário **173** foi preparado por redução com  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  do intermediário **156** (4-bromo-3,5-difluorobenzonitrila).

[00349]  $^1\text{H RMN}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8,60 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 4,05 (s, 2H)

[00350]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 3450-2400.



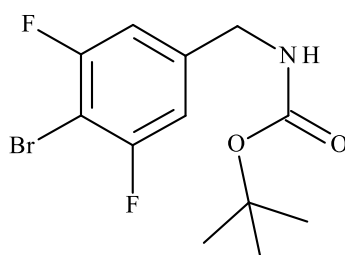
**173**

#### Intermediário 174 :

[00351] Obtido por proteção do intermediário **173** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158** (protocolo VI)

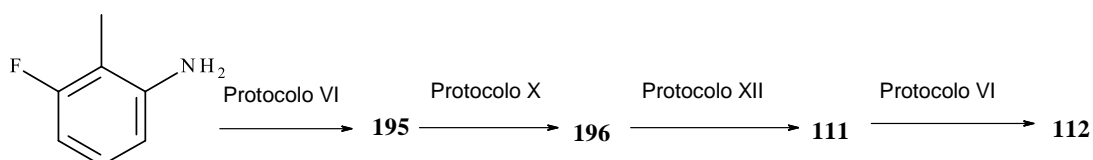
[00352]  $^1\text{H RMN}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  7,50 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 4,10 (d, 2H), 1,40 (s, 9H)

[00353]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 3323, 1681



**174**

#### Intermediário 112 :



#### Intermediário 195 :

##### **1-Bromo-2-flúor-4-iodo-3-metilbenzeno**

[00354] Obtido a partir de 3-flúor-2-metilanilina comercial de acordo



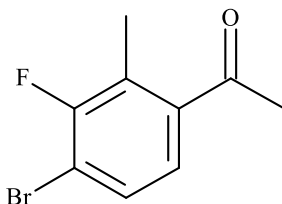
com o protocolo descrito para o intermediário **155 (protocolo VI)**

**Intermediário 196 :**

[00355] Obtido a partir do intermediário **195** de acordo com o **protocolo X**

[00356] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,45 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)

[00357] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1684



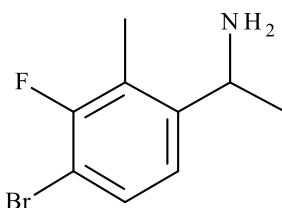
**196**

**Intermediário 111 :**

[00358] Obtido a partir do intermediário **196** de acordo com o **protocolo XII**

[00359] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 7,40 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H) ; 4,30 (quad, 1H) ; 2,30 (s, 3H), 1,60 (m, 2H) ; 1,30 (d, 3H)

[00360] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3750, 2900



**111**

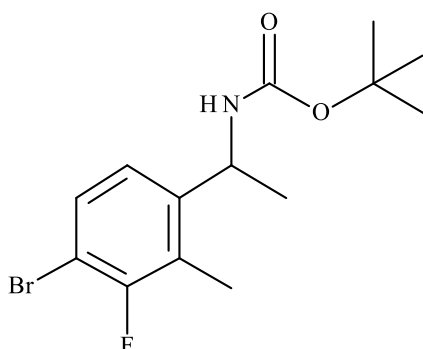
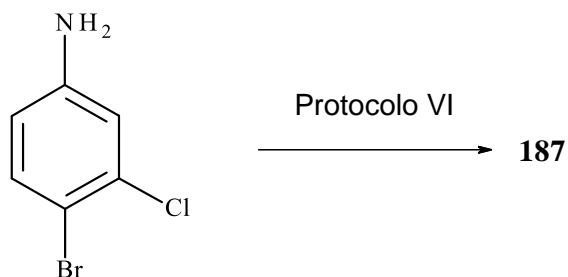
**Intermediário 112 :**

[00361] Obtido por proteção do intermediário **111** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158 (protocolo VI)**

[00362] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)

[00363] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3301, 1690-1664

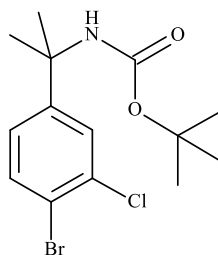
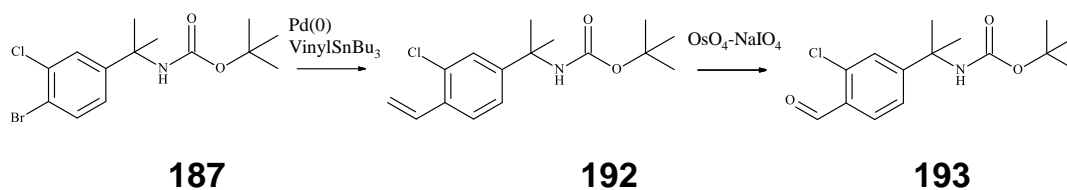


**112****Intermediário 187 :**

[00364] Obtido a partir de 4-bromo-3-cloroanilina comercial de acordo com o **protocolo VI**

[00365]  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz ; DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,70 (d, 1H) ; 7,50 (d, 1H) ; 7,30 (s, 1H) ; 7,20 (dd, 1H) ; 1,45 (s, 6H) ; 1,30 (s, 9H)

[00366] **IR (cm $^{-1}$ )** : 3264-2972 ; 1698.

**187****Intermediário 193 :****187****192****193****Intermediário 192 :**



[00367] A uma solução (desgaseificada com nitrogênio) do intermediário **187** (12 g, 34 mmoles) em DMF (240 mL) são adicionados tri-butil-vinilestanho (10 mL, 34 mmoles) e Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,47 g). A mistura reacional é aquecida a 100°C durante 20 h. Depois do retorno à temperatura ambiente, a mistura é tratada com uma solução de KF aquosa a 10%, os sais resultantes são filtrados, e o filtrado é extraído com acetato de etila. A fase orgânica é lavada com uma solução de NaCl aquosa saturada, secada em MgSO<sub>4</sub> e concentrada em vácuo. O resíduo é cromatografado em sílica-gel (eluante CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100%)). O intermediário **192** (4,7 g) é obtido na forma de um sólido amarelo.

[00368] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,85 (m, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,40 (d, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,31 (s, 9H)

[00369] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3327, 1689

**Intermediário 193 :**

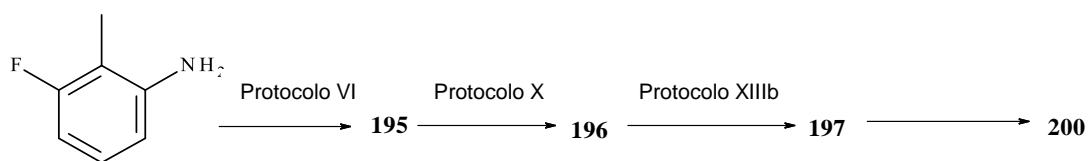
[00370] A uma mistura do intermediário **192** (4,7 g, 15 mmoles) em dioxano (95 mL) e água (5 mL) são adicionados OsO<sub>4</sub> (2,5% em peso em butanol) (3,2 g), 2,6-lutidina (3,7 g, 31 mmoles) e NaIO<sub>4</sub> (13,6 g, 63 mmoles). A mistura reacional é agitada durante 1 h em temperatura ambiente. Depois da adição de AcOEt e de uma solução de NaCl saturada, o sólido é filtrado, e o filtrado é extraído com acetato de etila. A fase orgânica é lavada com uma solução de NaCl saturada, secada em MgSO<sub>4</sub> e concentrada em vácuo. O resíduo é cromatografado em sílica-gel usando uma CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluante (100). O intermediário **193** (4,2 g) é obtido na forma de um óleo incolor.

[00371] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,40 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 1,50 (s, 6H), 1,35 (m, 9H)

[00372] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3350, 1688, 1693

**Intermediário 200 :**





### **Intermediário 195 :**

#### **1-Bromo-2-flúor-4-iodo-3-metilbenzeno**

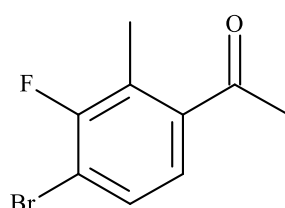
[00373] Obtido a partir de 3-flúor-2-metilanilina comercial de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **155 (protocolo VI)**

### **Intermediário 196 :**

[00374] Obtido a partir do intermediário **195** de acordo com o **protocolo X**

[00375] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,45 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)

[00376] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1684



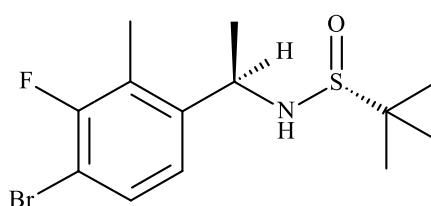
**196**

### **Intermediário 197 :**

[00377] Obtido por reação do intermediário **196** e (*R*)-(+)-2-metil-2-propanossulfonamida de acordo com o **protocolo XIIIb**

[00378] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,40 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,30 (d, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,20 (s, 9H), 3,30 (m, 1H)

[00379] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3378, 3290, 1620



**197**



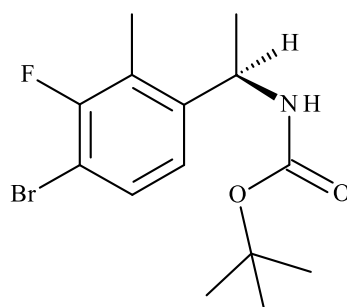
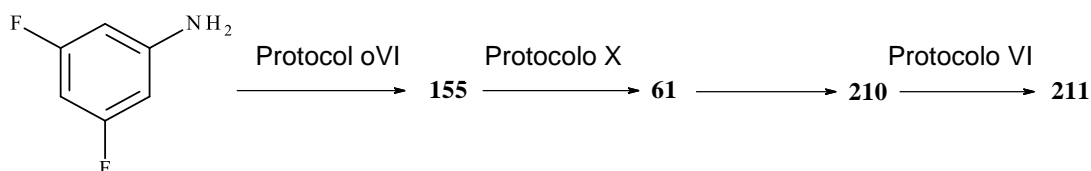
**Intermediário 200 :**

[00380] Obtido a partir do intermediário **197** de acordo com o **protocolo XV**

[00381] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)

[00382] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3373, 1681

[00383] **Excesso enantiomérico** > 99%

**200****Intermediário 211 :****Intermediário 210 :**

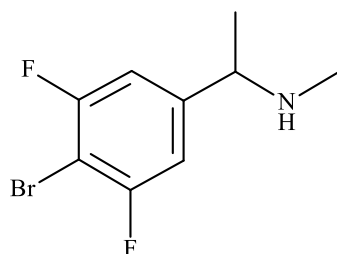
[00384] A uma mistura de TiOiPr<sub>4</sub> (16 mL, 54 mmoles) em etanol (70 mL) são adicionados NEt<sub>3</sub> (7,7 mL, 55,3 mmoles), cloridrato de metilamina (3,7 g, 54,8 mmoles) e intermediário **61** (7 g, 27,8 mmoles). A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 40 horas, e em seguida NaBH<sub>4</sub> (1,56 g, 41,4 mmoles) é adicionado em porções. Depois de 20 horas de agitação, a mistura reacional é vertida cuidadosamente em uma solução de NH<sub>4</sub>OH aquosa a 2N, e o precipitado resultante é filtrado e enxaguado com cloreto de metileno. O filtrado é decantado, a fase orgânica é lavada com uma solução de HCl aquosa a 2N, e a fase ácida é trazida para o pH básico por meio de uma solução de hidróxido de sódio a 20%. O



produto é extraído com cloreto de metileno, a fase orgânica é secada em  $\text{MgSO}_4$ , e a evaporação sob pressão reduzida produz um óleo, que é purificado em sílica-gel usando um gradiente de eluição de cloreto de metileno/etanol 100/0 a 95/5. O intermediário **210** é isolado na forma de um óleo (1,5 g).

[00385]  $^1\text{H RMN}$  (400MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  7,25 (d, 2H), 3,6 (q, 1H), 2,5-2,15 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,20 (d, 3H)

[00386]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 3280-3360



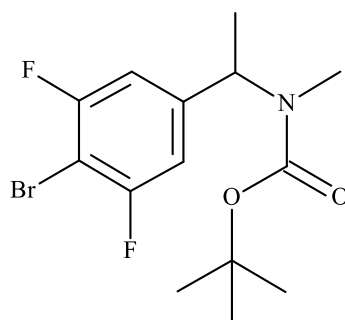
**210**

**Intermediário 211 :**

[00387] Obtido por proteção do intermediário **210** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158 (protocolo VI)**

[00388]  $^1\text{H RMN}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  7,12 (m, 2H), 5,20 (amplo s, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,39 (amplo s, 9H)

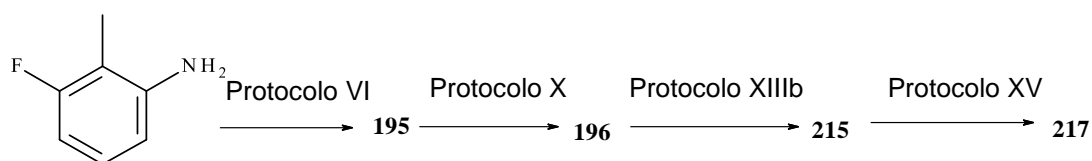
[00389]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 1686



**211**

**Intermediário 217 :**





### **Intermediário 195 :**

#### **1-Bromo-2-flúor-4-iodo-3-metilbenzeno**

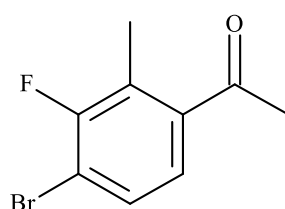
[00390] Obtido a partir de 3-flúor-2-metilanilina comercial de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **155 (protocolo VI)**

### **Intermediário 196 :**

[00391] Obtido a partir do intermediário **195** de acordo com o **protocolo X**

[00392] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,45 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)

[00393] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1684



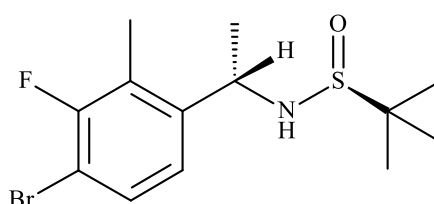
**196**

### **Intermediário 215 :**

[00394] Obtido por reação do intermediário **196** e (S)-(-)-2-metil-2-propanossulfonamida de acordo com o **protocolo XIIIb**

[00395] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,50 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,70 (d, 1H), 4,55 (quint, 1H), 2,25 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)

[00396] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3353, 3298, 1121





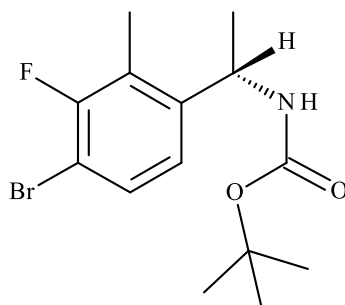
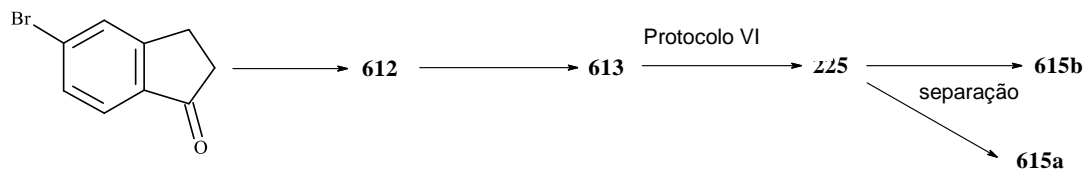
**215****Intermediário 217 :**

[00397] Obtido a partir do intermediário **215** de acordo com o **protocolo XV**

[00398] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,50 (t e m, 2H), 7,10 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,25 (d, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,25 (d, 3H)

[00399] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3373, 1681

[00400] **Excesso enantiomérico** > 99%

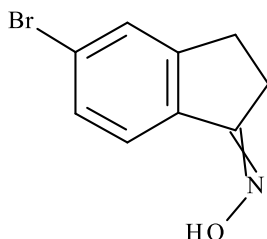
**217****Intermediários 615a e 615b :****Intermediário 612 :**

[00401] A uma solução de 5-bromo-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona comercial (5 g, 23 mmoles) em etanol (47 mL) são adicionados em sucessão, hidroxilamina cloridrato (3,1 g, 44 mmoles) e piridina (9,5 mL). A mistura reacional é agitada durante 8 horas a 80°C. A piridina é evaporada em vácuo, e o resíduo é apreendido em água, e em seguida extraído com cloreto de metileno. Depois de secagem da fase orgânica em MgSO<sub>4</sub> e concentração, o intermediário **612** é obtido na forma de um sólido (5,13 g), que é usado sem tratamento adicional na etapa seguinte.

[00402] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,0 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (2d, 2H), 3,0-2,8 (2m, 4H)



[00403] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3100



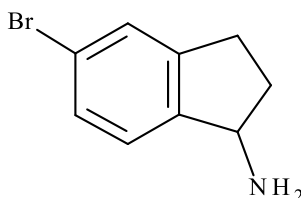
**612**

**Intermediário 613 :**

[00404] A 0°C, uma mistura de **612** (0,5 g, 2,2 mmoles) e MoO<sub>3</sub> (0,42 g, 2,9 mmoles) em metanol (22 mL) é tratada cuidadosamente com NaBH<sub>4</sub> (0,84 g, 2,2 mmoles), a temperatura sendo mantida abaixo de 36°C. A mistura reacional é agitada durante 1 hora a 0°C, e em seguida em temperatura ambiente durante 18 horas antes de ser concentrada em vácuo. O resíduo é apreendido cuidadosamente em uma solução de HCl aquosa a 1N e acetato de etila, os sais são filtrados, e o filtrado é decantado. A fase aquosa é tornada básica, e em seguida extraída com cloreto de metileno. Depois de secagem em MgSO<sub>4</sub> e concentração em vácuo, o intermediário **613** é obtido (0,28 g).

[00405] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,35 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,15 (t, 1H), 2,85-2,7 (m, 2H), 2,3-1,55 (m, 2H), 2,00 (m, 2H)

[00406] **R (cm<sup>-1</sup>)** : 3400-3300



**613**

**Intermediário 225 :**

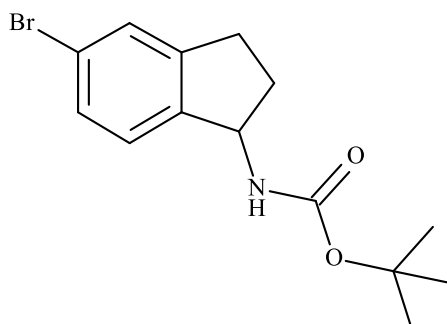
[00407] Obtido por proteção do intermediário **613** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158 (protocolo VI)**

[00408] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,36 (amplo s, 1H), 7,33



(amplo d, 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)

[00409] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3316, 1682



## 225

[00410] O intermediário **225** (18 g) foi purificado por cromatografia de alta pressão em um suporte quiral (coluna ChiralPak T101, eluante iPrOH/CH<sub>3</sub>CN 10/90, detecção: 275nm) para produzir os enantiômeros **615a** (9,8 g) e **615b** (7,4 g).

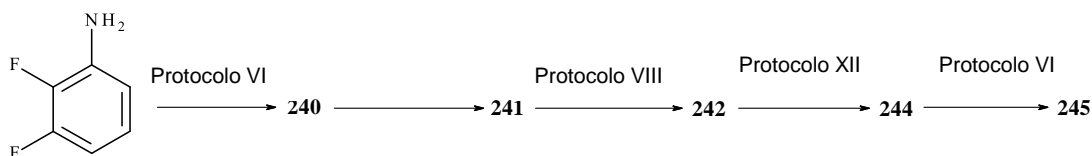
### Intermediário 615a:

$\alpha_D$  (589 nM) = 76,78 (c = 0,011 g/mL, MeOH) a 20°C

### Intermediário 615b:

$\alpha_D$  (589 nM) = -77,52 (c = 0,011 g/mL, MeOH) a 20°C

### Intermediário 245 :



### Intermediário 240 :

#### **4-Bromo-2,3-difluorobenzonitrila**

[00411] Obtido a partir de 2,3-difluoroanilina comercial de acordo com o protocolo descrito para a preparação do intermediário **156** (protocolo VI)

### Intermediário 241 :

[00412] Obtido por tratamento do intermediário **240** (0,5 g, 2,3 mmoles) em metanol (12 mL) a 0°C na presença de metóxido de sódio (0,25 g, 4,6 mmoles).

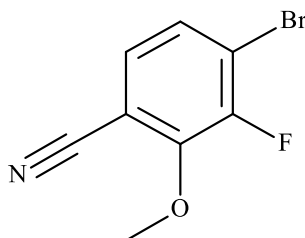


[00413] A mistura reacional é agitada durante 72 horas em temperatura ambiente, e em seguida vertida em água. O precipitado coletado em uma frita é secado em vácuo. O intermediário **241** (0,3 g) é obtido.

[00414] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,30 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,16 (s, 3H)

[00415] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3091, 2233, 1674

[00416] **GC-EI** (70 eV) : M+. = 229



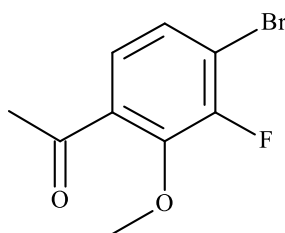
**241**

**Intermediário 242 :**

[00417] Obtido a partir do intermediário **241** de acordo com o **protocolo VIII**

[00418] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,52 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)

[00419] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1681



**242**

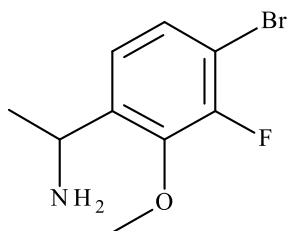
**Intermediário 244 :**

[00420] Obtido a partir do intermediário **242** de acordo com o **protocolo XII**

[00421] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : 8,45 (s, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,60 (quad, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)



[00422] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3170-2400



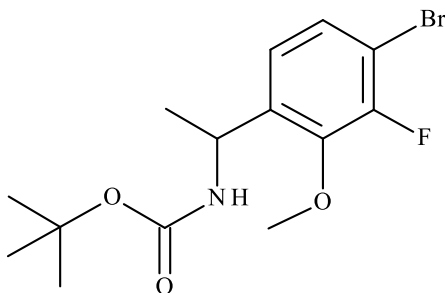
**244**

**Intermediário 245 :**

[00423] Obtido por proteção do intermediário **244** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158 (protocolo VI)**

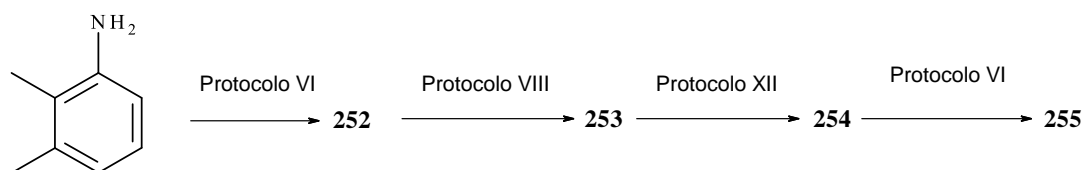
[00424] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,47 (amplo d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,25 (d, 3H)

[00425] **<sup>19</sup>F RMN**: -125



**245**

**Intermediário 255 :**



**Intermediário 252 :**

[00426] Obtido a partir de 2,3-dimetilanilina comercial de acordo com o procedimento descrito para o intermediário **156 (protocolo VI)**

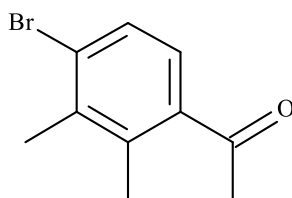
**Intermediário 253 :**

[00427] Obtido a partir do intermediário **252** de acordo com o protocolo **VIII**



[00428] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,55 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

[00429] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1684



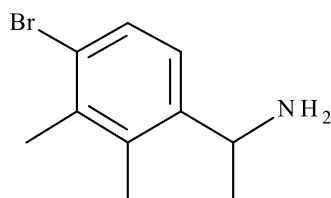
**253**

**Intermediário 254 :**

[00430] Obtido a partir do intermediário **253** de acordo com o **protocolo XII**

[00431] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)

[00432] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3200, 2430

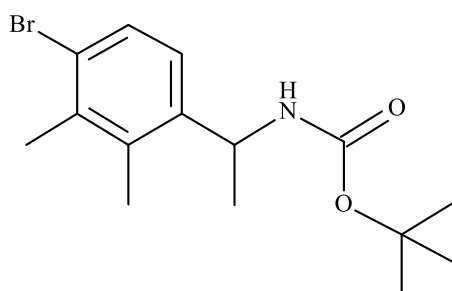


**254**

**Intermediário 255 :**

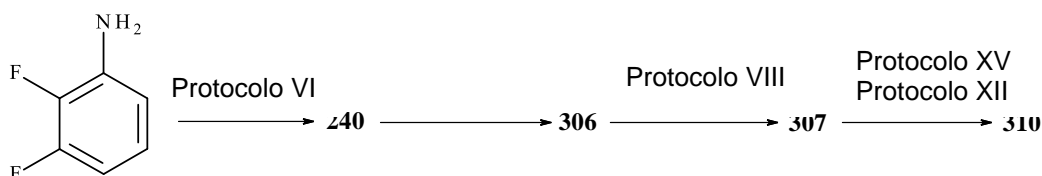
[00433] Obtido por proteção do intermediário **254** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158 (protocolo VI)**

[00434] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,45 (dl, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,81 (m, 1H), 2,35-2,28 (2s, 6H), 1,35 (s, 9H), 1,20 (d, 3H)





## 255

**Intermediário 310 :****Intermediário 240 :****4-Bromo-2,3-difluorobenzonitrila**

[00435] Obtido a partir de 2,3-difluoroanilina comercial de acordo com o protocolo descrito para a preparação do intermediário **156 (protocolo VI)**

**Intermediário 306 :****4-Bromo-2-etóxi-3-fluorobenzonitrila**

[00436] Obtido por tratamento do intermediário **240** (0,5 g, 2,3 mmoles) em etanol (12 mL) a 0°C na presença de etóxido de sódio (0,31 g, 4,6 mmoles).

[00437] A mistura reacional é agitada durante 72 horas em temperatura ambiente, e em seguida vertida em água. O precipitado coletado em uma frita é secado em vácuo.

[00438] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,60 (s, 2H), 4,35 (q, 2H), 1,35 (t, 3H)

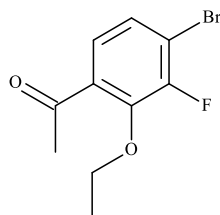
[00439] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3085, 2237

**Intermediário 307 :**

[00440] Obtido a partir do intermediário **306** de acordo com o **protocolo VIII**

[00441] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,33 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 4,26 (quad, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,45 (t, 3H)

[00442] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1685



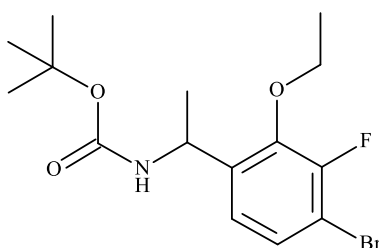
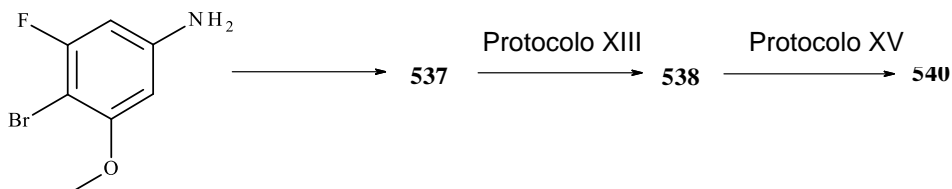


**307****Intermediário 310 :**

[00443] Obtido a partir do intermediário **307** de acordo com o **protocolo XV**, cujo intermediário **307** é convertido de antemão na amina (não isolada) de acordo com o **protocolo XII**

[00444] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)

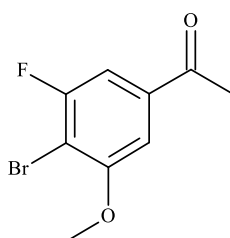
[00445] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3480-3280, 1694

**310****Intermediário 540 :****Intermediário 537 :**

[00446] Obtido a partir de 4-bromo-3-flúor-5-metoxianilina, preparado por bromação de 3-flúor-5-metoxianilina, de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **117**

[00447] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,55 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,60 (s, 3H)

[00448] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1682, 1229



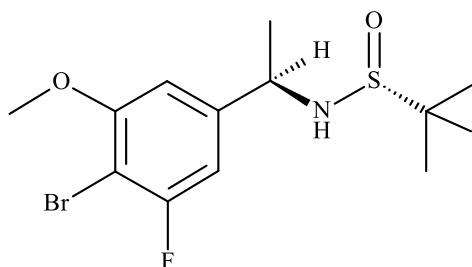


**537****Intermediário 538 :**

[00449] Obtido por reação do intermediário **537** e (*R*)-(+)-2-metil-2-propanossulfinamida de acordo com o **protocolo XIII**

[00450] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,05-7,00 (2m, 2H), 5,75 (d, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,39 (d, 3H), 1,12 (s, 9H)

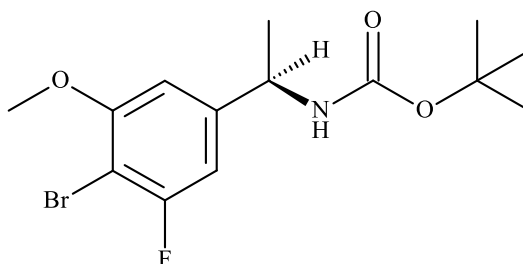
[00451] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3265, 1058

**538****Intermediário 540 :**

[00452] Obtido a partir do intermediário **538** de acordo com o **protocolo XV**

[00453] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,40 (d, 1H), 6,92 (amplo s, 1H), 6,88 (dd, 1H), 4,6 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,35 (amplo s, 9H), 1,3 (d, 3H)

[00454] **Pureza ótica** : > 99%

**540****Intermediário 589 :**

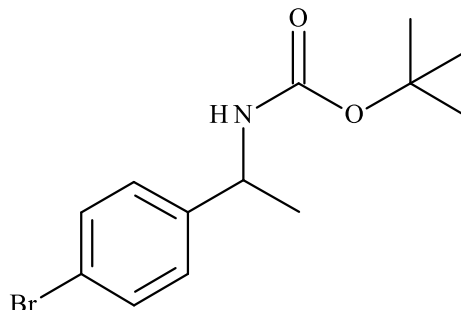
[00455] Obtido por proteção de 1-(4-bromofenil)etanamina comercial de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158** (**protocolo VI**)

[00456] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,50 (d, 2H), 7,40 (d, 1H),



7,25 (d, 2H), 4,60 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1330 (d, 3H)

[00457] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3373, 1681



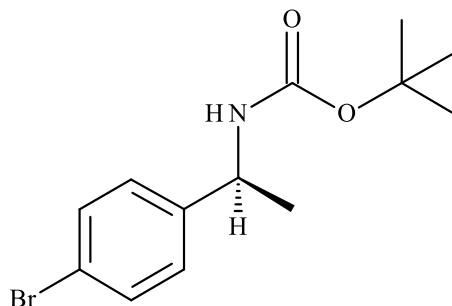
**59**

**Intermediário 594 :**

[00458] Obtido por proteção de (1S)-1-(4-bromofenil)etanamina comercial de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158 (protocolo VI)**

[00459] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,50 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,60 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

[00460] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3373, 1681



**594**

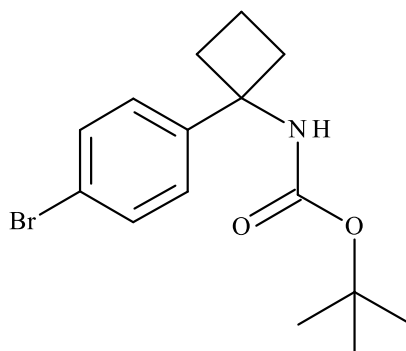
**Intermediário 608 :**

[00461] Obtido a partir de (4-bromofenil)acetonitrila de acordo com o **protocolo V** na presença de 1,3-dibromopropano na primeira etapa

[00462] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,65 (m, 1H) ; 7,50-7,30 (dd, 4H) ; 2,35 (m, 4H) ; 2,00-1,75 (m, 2H) ; 1,30 (m, 9H)

[00463] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3346, 1683

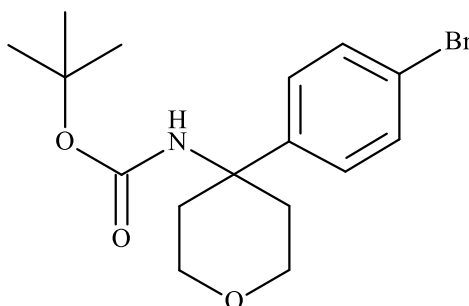


**608****Intermediário 623 :**

[00464] Obtido a partir de (4-bromofenil)acetonitrila de acordo com o **protocolo V** na presença de 1-bromo-2-(2-bromoetóxi)etano na primeira etapa

[00465] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,50 (d, 2H); 7,30 (d, 2H); 3,75-3,55 (m, 4H); 2,20 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,30 (amplo s, 9H)

[00466] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3255-3135, 1692

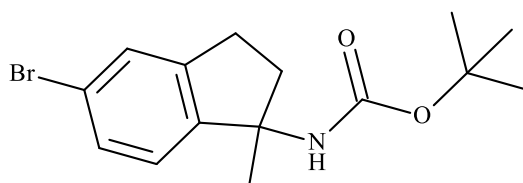
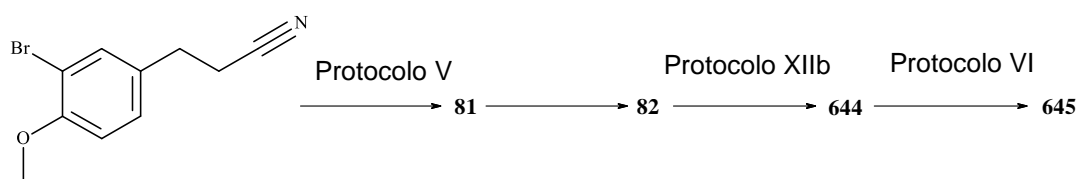
**623****Intermediário 633 :**

[00467] Obtido a partir de 5-bromoinden-1-ona comercial de acordo com o procedimento usado para preparar o intermediário **87**

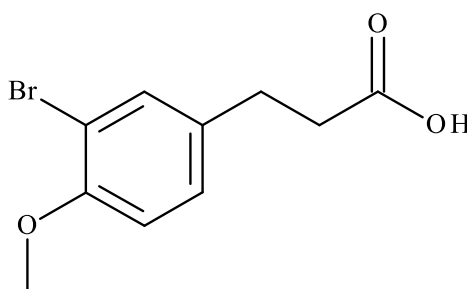
[00468] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,31 (d e s, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,38 (s, 9H)

[00469] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3347, 1694



**633****Intermediário 645 :****Intermediário 81 :**

[00470] Obtido a partir de 3-(3-bromo-4-metoxifenil)propanonitrila comercial de acordo com o protocolo descrito para a obtenção do intermediário **599** (**protocolo V**)

**81****Intermediário 82 :**

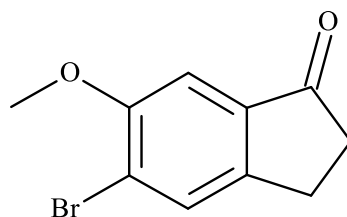
[00471] O intermediário **81** é agitado na presença de  $\text{PCl}_5$  (44 g, 211 mmoles) durante 2½ horas, e em seguida a mistura é cuidadosamente concentrada em vácuo. O resíduo, diluído em cloreto de metileno (960 mL) e resfriado a 0°C, é tratado com  $\text{AlCl}_3$  (28 g, 211 mmoles). A mistura reacional é agitada durante 2 horas a 15°C, e em seguida vertida cuidadosamente em gelo. A mistura é extraída com  $\text{AcOEt}$ , e a fase orgânica é lavada em sucessão com água, com uma solução de  $\text{NaOH}$  aquosa a 4N, novamente com água e com uma solução de  $\text{HCl}$ . A fase orgânica é secada em  $\text{MgSO}_4$  e concentrada



em vácuo. O resíduo é solidificado em éter isopropílico. O intermediário **82** (39 g) é obtido na forma de um sólido.

[00472] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,70 (s, 1H); 7,20 (s, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,06 (t, 2H); 2,70 (t, 2H).

[00473] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1698

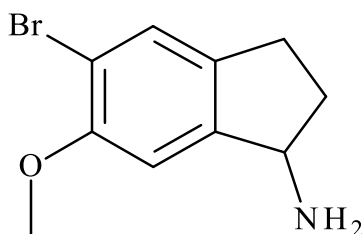


**82**

**Intermediário 644 :**

[00474] Obtido a partir do intermediário **82** de acordo com o **protocolo XIIb**

[00475] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 7,35 (s, 1H); 6,90 (s, 1H), 4,30 (t, 1H); 3,90 (s, 3H), 2,85-2,7 (2m, 2H), 2,50 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,50 (m, 2H)



**644**

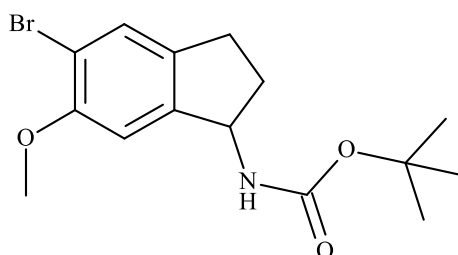
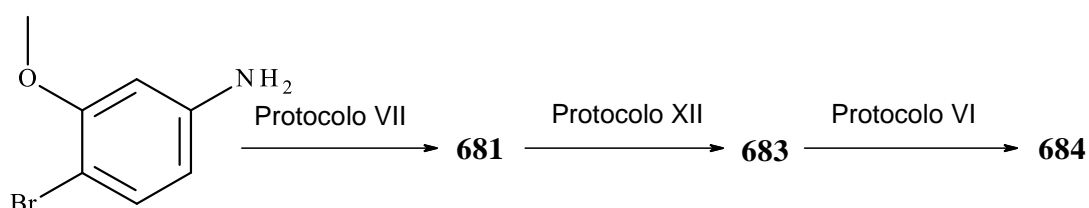
**Intermediário 645 :**

[00476] Obtido por proteção do intermediário **644** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158 (protocolo VI)**

[00477] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,35 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,9-2,6 (2m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,45 (s, 9H)

[00478] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3309, 1682



**645****Intermediário 684 :**

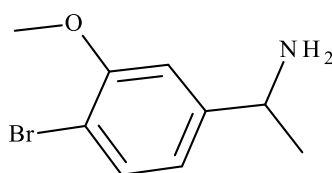
[00479] A síntese do intermediário **681** é descrita no **protocolo VII**

**Intermediário 683 :**

[00480] Obtido a partir do intermediário **681** de acordo com o **protocolo XII**

[00481] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 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)

[00482] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3750, 3000

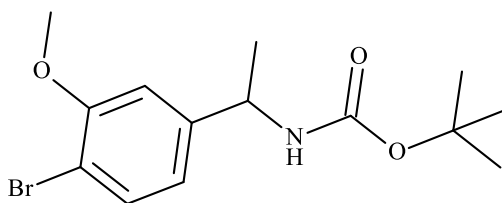
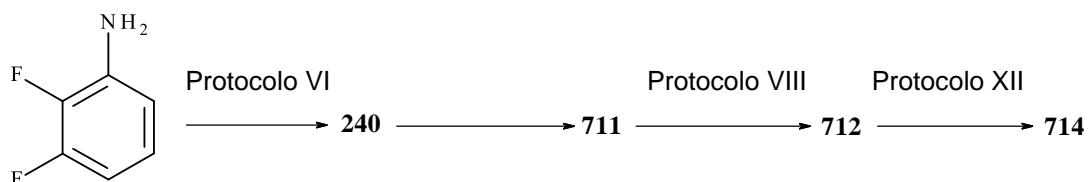
**683****Intermediário 684 :**

[00483] Obtido por proteção do intermediário **683** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158 (protocolo VI)**

[00484] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)

[00485] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3286, 1690



**684****Intermediário 714 :****Intermediário 240 :****4-Bromo-2,3-difluorobenzonitrila**

[00486] Obtido a partir de 2,3-difluoroanilina comercial de acordo com o protocolo descrito para a preparação do intermediário **156** (protocolo VI)

**Intermediário 711 :****4-Bromo-3-flúor-2-(2-metilpropóxi)benzonitrila**

[00487] Obtido a partir do intermediário **240** (5 g, 23 mmoles) e isobutanol (2,1 mL, 23 mmoles) em DMF (100 mL) a 0°C na presença de hidreto de sódio a 60% em óleo (0,92 g).

[00488] A mistura reacional é agitada durante 72 horas em temperatura ambiente, e em seguida vertida em água e extraída com etil éter. A fase orgânica é lavada com água, secada em MgSO<sub>4</sub>, e em seguida concentrada. O resíduo é purificado em sílica-gel (eluante ciclo-hexano/cloreto de metileno 70/30 a 0/100). O intermediário **711** (4,1 g) é obtido.

[00489] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,60 (s, 1H), 4,10 (d, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,00 (d, 6H)

[00490] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 2240

[00491] **GC-EI** (70 eV) : M+. = 271

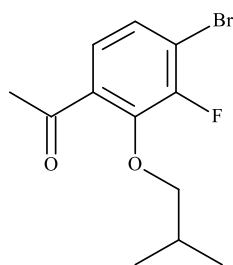


**Intermediário 712 :**

[00492] Obtido a partir do intermediário **711** de acordo com o **protocolo VIII**

[00493] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,50 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H), 3,90 (d, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,00 (d, 6H)

[00494] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1686

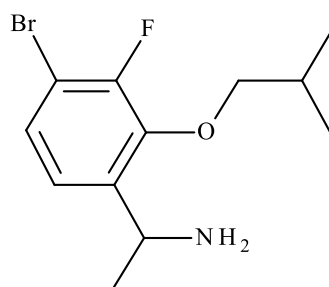
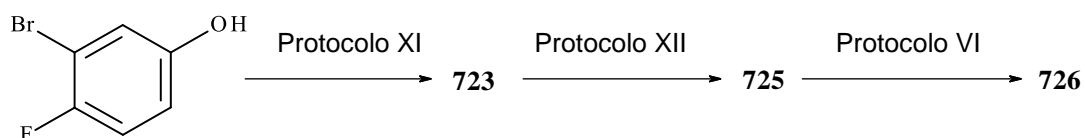
**712****Intermediário 714 :**

[00495] Obtido a partir do intermediário **712** de acordo com o **protocolo XII**

[00496] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : 8,70 (amplo s, 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)

[00497] **<sup>19</sup>F RMN**: -123 (1F)

[00498] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3154, 2000

**714****Intermediário 726 :**



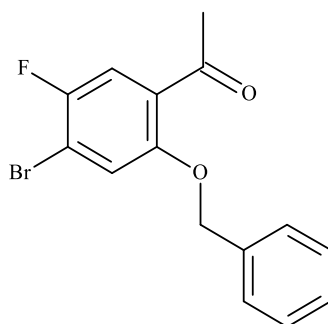
**Intermediário 723 :**

[00499] Obtido a partir de 3-bromo-4-fluorofenol comercial de acordo com o **protocolo XI**

[00500] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,68 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,44 (t, 2H), 7,38 (t, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,51 (s, 3H)

[00501] **<sup>19</sup>F RMN**: -117,49 (1F)

[00502] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1662

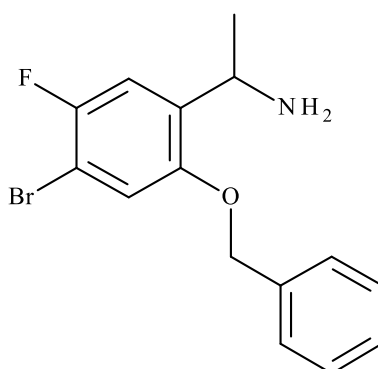
**723****Intermediário 725 :**

[00503] Obtido a partir do intermediário **723** de acordo com o **protocolo XII**

[00504] **<sup>1</sup>H RMN** (300/400MHz: DMSO-d<sub>6</sub>) : 7,46 (d, 1H), 7,5-7,35 (m, 5H), 7,31 (d, 1H), 5,15 (2d, 2H), 4,26 (quad, 1H), 1,85 (amplo s, 2H), 1,19 (d, 3H)

[00505] **<sup>19</sup>F RMN**: -117,8 (dd, 1F)

[00506] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3154, 2000.



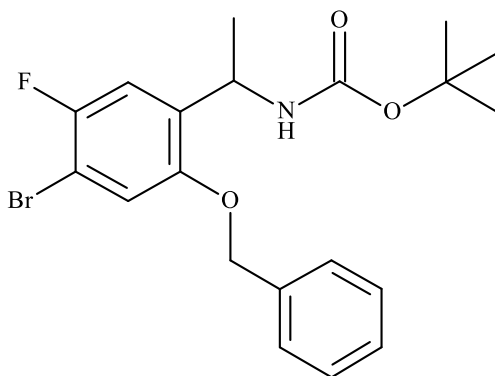
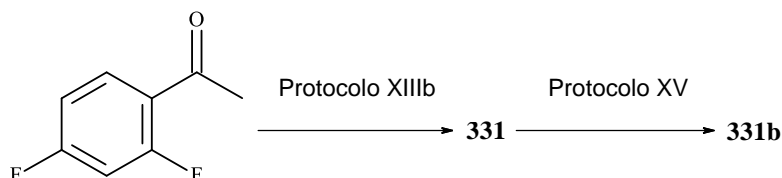


**725****Intermediário 726 :**

[00507] Obtido por proteção do intermediário **725** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158** (protocolo VI)

[00508] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,40 (m e d, 6H), 7,25 (d, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,95 (m, 1H), 1,35 (amplo s, 9H), 1,25 (d, 3H)

[00509] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3303, 1675

**726****Intermediário 331b :**

[00510] A síntese do intermediário 331 é descrita no **protocolo XIIIb**.

**Intermediário 331b :**

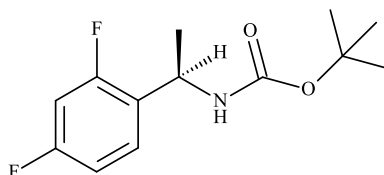
[00511] Obtido a partir do intermediário **331** de acordo com o **protocolo XV**

[00512] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,46 (amplo d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 1,34 (amplo s, 9H), 1,27 (d, 3H)

[00513] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3373, 1678

[00514] **Excesso enantiomérico** > 99%

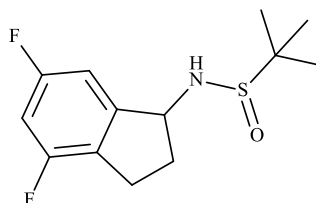


**331b****Intermediário 234 :**

[00515] Obtido por reação de 4,6-difluór-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-ona comercial e (+/-)-2-metil-2-propanossulfinamida de acordo com o **protocolo XIII**

[00516] **<sup>1</sup>H RMN** (400/500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)

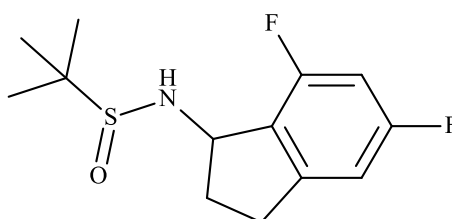
[00517] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3246

**234****Intermediário 260 :**

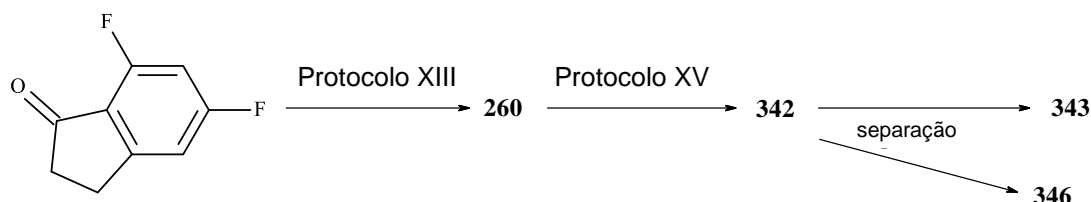
[00518] Obtido por reação de 5,7-difluór-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-ona comercial e (+/-)-2-metil-2-propanossulfinamida de acordo com o **protocolo XIII**

[00519] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,98 (m, 2H), 5,64 (d, 1H), 4,89 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,07 (s, 9H)

[00520] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3209, 1048



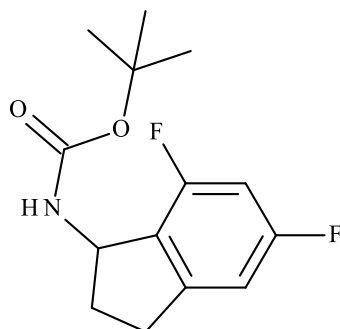


**260****Intermediários 343 e 346 :****Intermediário 342 :**

[00521] Obtido a partir do intermediário **260** de acordo com o **protocolo XV**

[00522] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)

[00523] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3241, 1708-1680

**342**

[00524] O intermediário **342** (7,9 g) foi purificado por cromatografia de alta pressão em um suporte quiral (coluna ChiralPak IC, eluante etanol/n-heptano 10/90, detecção: 260 nm) para produzir os enantiômeros **343** (3,7 g) e **346** (3,7 g).

**Intermediário 343 :**

[00525] **pureza ótica** (coluna ChiralPak IC3 : 3 μm, 4,6 x 250mm, eluante etanol/n-heptano 10/90, detecção: 210 nm) : >99%, intermediário **346** < 1%

[00526] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3355, 1680

$\alpha_D$  (589 nm) = + 60,7 (c = 0,013 g/mL, EtOH) a 20°C

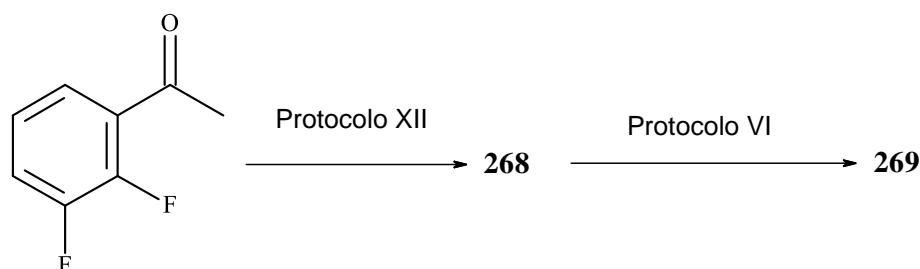


**Intermediário 346 :**

[00527] **Pureza ótica** (coluna ChiralPak IC3 : 3  $\mu$ m, 4,6 x 250mm, eluante etanol/n-heptano 10/90, detecção: 210 nm) : >99%, intermediário **343** < 1%

[00528] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3354, 1678

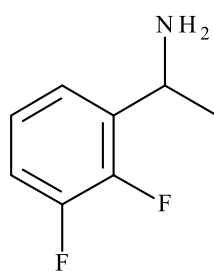
$\alpha_D$  (589 nm) = - 60,7 (c = 0,013 g/mL, EtOH) a 20°C

**Intermediário 269:****Intermediário 268 :**

[00529] Obtido a partir de 1-(2,3-difluorofenil)etanona comercial de acordo com o **protocolo XII**

[00530] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : 7,40 (ddd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,30 (quad, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,25 (d, 3H)

[00531] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3750, 3000.

**268****Intermediário 269 :**

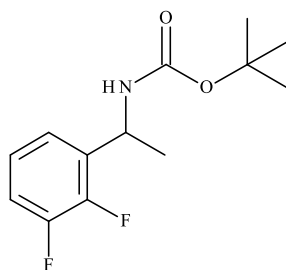
[00532] Obtido por proteção do intermediário **268** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158 (protocolo VI)**

[00533] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7,53 (d, 1H), 7,20 (m, 3H), 4,90 (m, 1H), 1,35 (m, 9H), 1,30 (d, 3H), **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3377, 1681

[00534] **<sup>19</sup>F RMN**: -140, -146

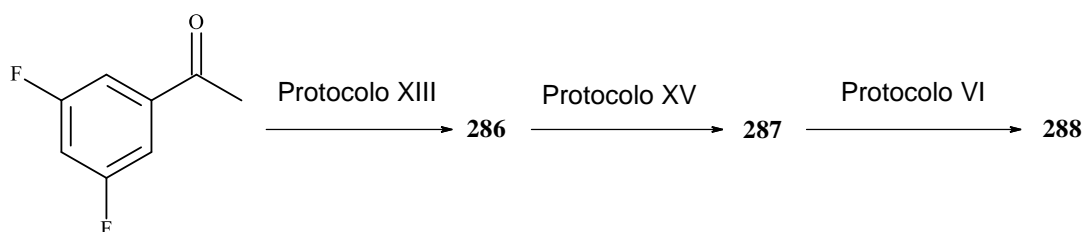


[00535] **GC-EI (70 eV) 257,1**



**269**

**Intermediário 288 :**



[00536] A preparação dos intermediários **286** e **287** é descrita nos protocolos **XIII** e **XV**, respectivamente.

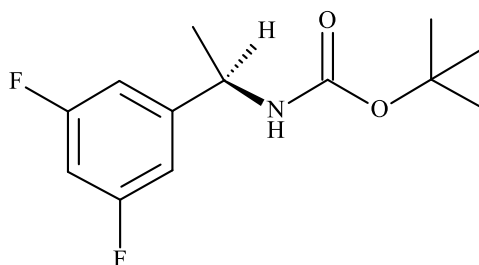
**Intermediário 288 :**

[00537] Obtido por proteção do intermediário **287** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158** (**protocolo VI**)

[00538] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,42 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

[00539] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3369, 1682

$\alpha_D$  (589 nm) = 58,22 (c = 0,0087 g/mL, metanol) a 20°C



**288**

**Intermediário 317 :**

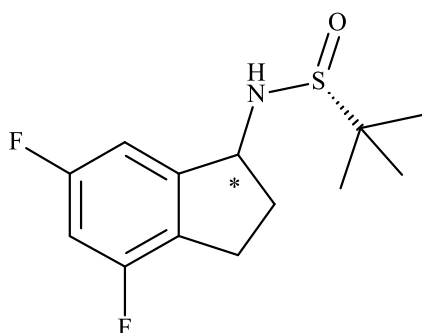
[00540] Obtido por reação de 4,6-difluor-2,3-di-hidro-1H-inden-1-



ona comercial e (*R*)-(+)-2-metil-2-propanossulfonamida de acordo com o **protocolo XIIIb**

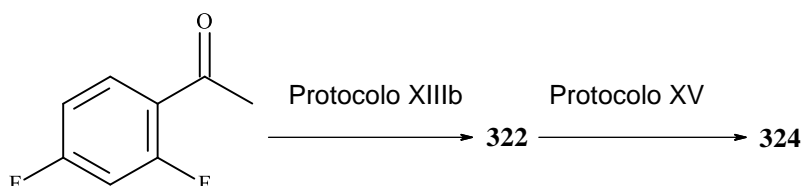
[00541] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,29 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 5,91 (d, 1H), 4,79 (m, 1H), 2,9-2,7 (m, 2H), 2,45-1,99 (m, 2H), 1,15 (s, 9H)

[00542] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3207



**317**

**Intermediário 324 :**

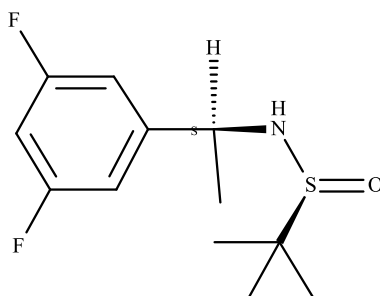


**Intermediário 322 :**

[00543] Obtido por reação de 3,5-difluoroacetofenona comercial e (*S*)-(-)-2-metil-2-propanossulfonamida de acordo com o **protocolo XIIIb**

[00544] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,14 (d, 2H), 7,05 (tt, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,80 (d, 1H), 1,38 (d, 3H), 1,13 (s, 9H)

[00545] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3125, 1624, 1598, 1117, 853, 699





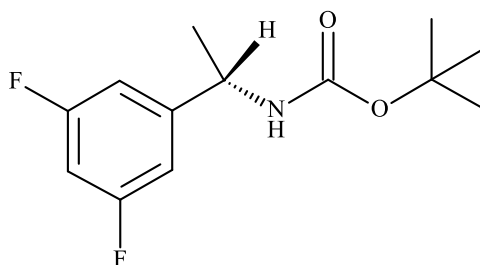
**322****Intermediário 324 :**

[00546] Obtido a partir do intermediário **322** de acordo com o **protocolo XV**

[00547] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,40 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 1,35 (amplo s, 9H), 1,30 (d, 3H)

[00548] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3364, 1683

[00549] **Excesso enantiomérico** > 99%

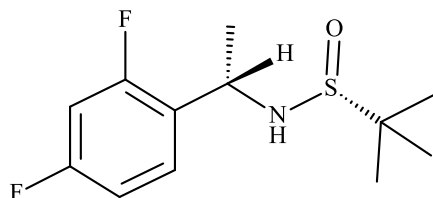
**324****Intermediário 334 :**

[00550] Obtido por reação de 1-(2,4-difluorofenil)etanona comercial e (*R*)-(+)-2-metil-2-propanossulfonamida, e em seguida redução com L-selectrida (1M em THF) de acordo com o **protocolo XIII**

[00551] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)

[00552] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3214

[00553] **<sup>19</sup>F RMN**: -111, -114 (2m)

**334****Intermediário 337 :**

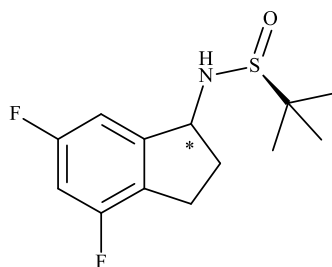
[00554] Obtido por reação de 4,6-difluór-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-ona comercial e (*S*)-(-)-2-metil-2-propanossulfonamida de acordo com o



**protocolo XIIIb**

[00555]  $^1\text{H RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  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)

[00556]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 3207

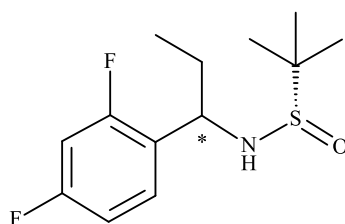
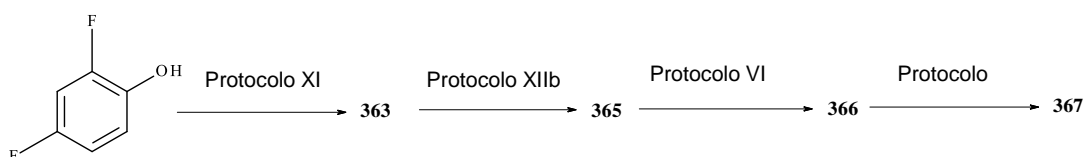
**337****Intermediário 478 :**

[00557] Obtido a partir de *N*-[(2,4-difluorofenil)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (precursor do intermediário **334** antes de redução) e EtMgCl de acordo com o **protocolo XIV**

[00558]  $^1\text{H RMN}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  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)

[00559]  $^{19}\text{F RMN}$ : -112,2, -115,4

[00560]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 3205, 1049

**478****Intermediário 367 :**



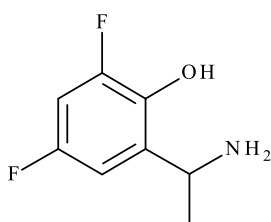
[00561] A preparação do intermediário **363** é descrita no **protocolo XI**.

**Intermediário 365 :**

[00562] Obtido a partir do intermediário **363** de acordo com o **protocolo XIIb**

[00563] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : 7,00 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,00-5,0 (m, 3H), 4,20 (quad, 1H), 1,30 (d, 3H)

[00564] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3300-2000



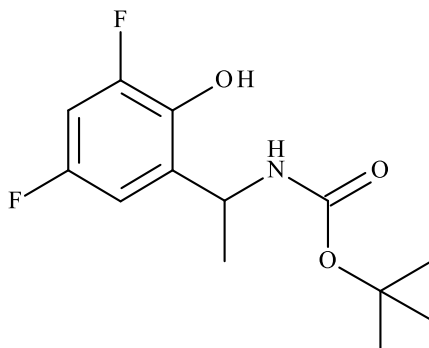
**365**

**Intermediário 366 :**

[00565] Obtido por proteção do intermediário **365** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158 (protocolo VI)**

[00566] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,40 (m, 1H), 7,35 (d l, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,90 (dd, 1H), 4,95 (quint, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,35 (d, 9H), 1,20 (d, 3H)

[00567] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3500, 2600, 1690, 1672.



**366**

**Intermediário 367 :**

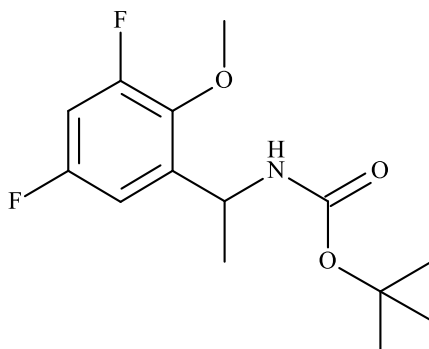
[00568] Obtido a partir do intermediário **366** de acordo com o



protocolo descrito para o intermediário **384 (Protocolo XI)**

[00569] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)

[00570] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3368, 1681



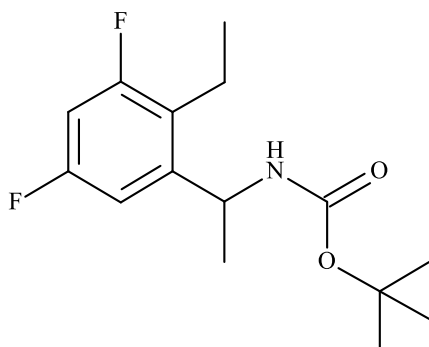
**367**

**Intermediário 430 :**

[00571] Obtido a partir do intermediário **366** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **562 (Protocolo XXI)**

[00572] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)

[00573] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3380, 1671



**430**

**Intermediário 378:**

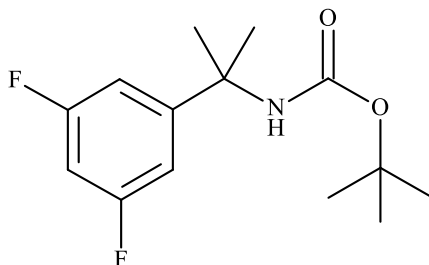
[00574] Obtido a partir de 3,5-difluorobenzonitrila comercial de acordo com o **protocolo VI**

[00575] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,28 (m, 1H) ; 7,00 (m,



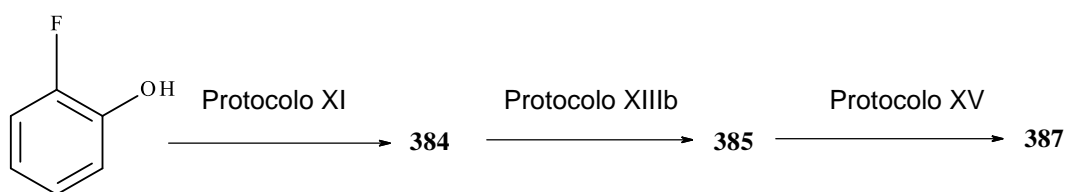
1H) ; 6,98 (m, 2H) ; 1,48 (s, 6H) ; 1,30 (m, 9H)

[00576] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3314 ; 1685 ; 1523



**378**

**Intermediário 387:**

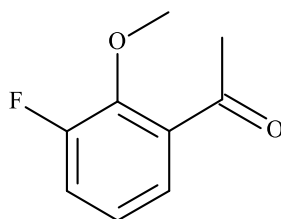


**Intermediário 384 :**

[00577] Obtido a partir de 2-fluorofenol comercial de acordo com o **protocolo XI**, na presença de iodeto de metila na última etapa

[00578] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,50 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,20 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)

[00579] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1685



**384**

**Intermediário 385 :**

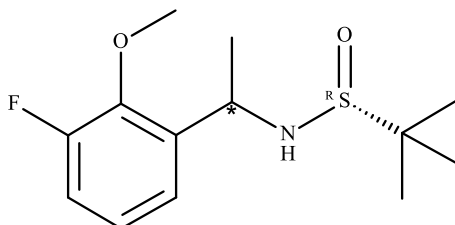
[00580] Obtido por reação do intermediário **384** e (*R*)-(+)-2-metil-2-propanossulfonamida de acordo com o **protocolo XIIIb**

[00581] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)



[00582]  $^{19}\text{F}$  RMN: -130,0

[00583] IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3500, 3000, 1056



**385**

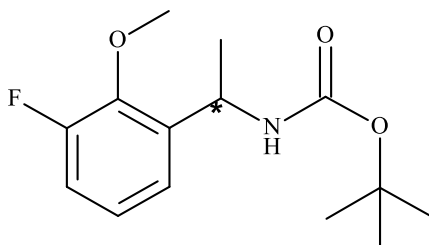
**Intermediário 387 :**

[00584] Obtido a partir do intermediário **385** de acordo com o **protocolo XV**

[00585]  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  7,42 (amplo d, 1H), 7,16 (amplo d, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,25 (d, 3H)

[00586] IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3346, 1695

[00587] **Excesso enantiomérico** > 99%



**387**

**Intermediário 739 :**

**Intermediário 737 :**

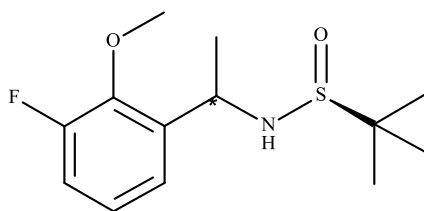
[00588] Obtido por reação do intermediário **384** e (S)-(-)-2-metil-2-propanossulfonamida de acordo com o **protocolo XIIIb**

[00589]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  7,30 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 5,63 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,89 (d, 3H), 1,36 (d, 3H), 1,11 (s, 9H)

[00590]  $^{19}\text{F}$  RMN: -130,02

[00591] IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3219, 1050.

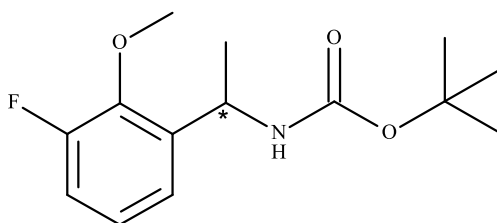
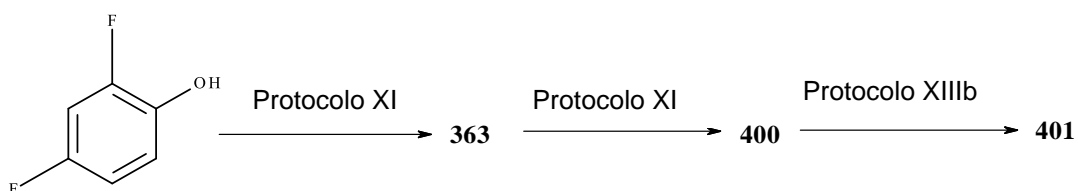


**737****Intermediário 739 :**

[00592] Obtido a partir do intermediário **737** de acordo com **protocolo XV**

[00593]  $^1\text{H RMN}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,2-7,0 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 4,98 (quint, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

[00594] **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3353, 1697

**739****Intermediário 401:**

[00595] A preparação do intermediário **363** é descrita no **protocolo XI**.

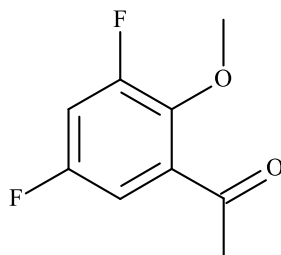
**Intermediário 400 :**

[00596] Obtido a partir do intermediário **363** de acordo com o **protocolo XI**, na presença de iodeto de metila na última etapa

[00597]  $^1\text{H RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,20 (ddd, 1H), 7,00 (ddd, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,65 (s, 3H)

[00598] **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1674



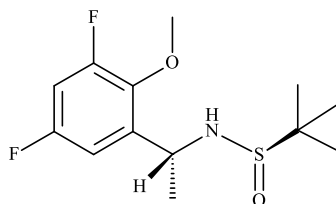
**400****Intermediário 401 :**

[00599] Obtido por reação do intermediário **400** e (*R*)-(+)-2-metil-2-propanossulfinamida de acordo com o **protocolo XIIIb**

[00600] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,2 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 4,70 (quint, 1H), 3,85 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)

[00601] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3150

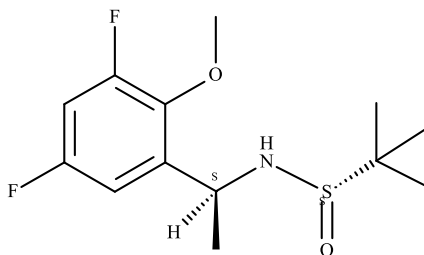
[00602] Pureza diastereoisomérica: de>99%

**401****Intermediário 404:**

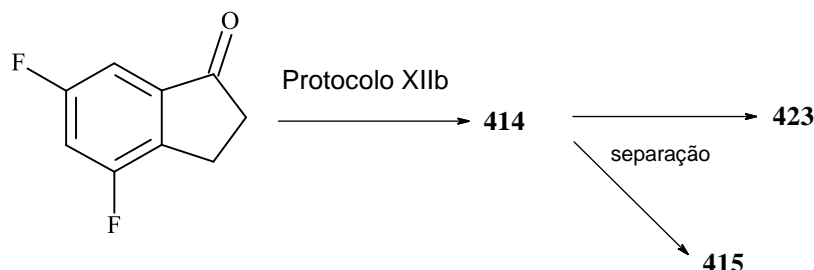
[00603] Obtido por reação do intermediário **400** e (*S*)-(-)-2-metil-2-propanossulfinamida, e em seguida redução com L-selectrida (1M em THF) de acordo com o **protocolo XIII**

[00604] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,2 (m, 1H), 7,1 (ddd, 1H), 5,40 (d, 1H), 4,75 (quint, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,4 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)

[00605] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3260



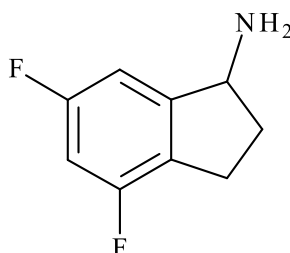


**404****Intermediários 423 e 415:****Intermediário 414 :**

[00606] Obtido a partir de 4,6-difluor-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona comercial de acordo com o **protocolo XIIb**

[00607] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : 8,85 (m, 3H), 7,50 (dd, 1H), 7,20 (td, 1H), 4,75 (t, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,10 (m, 1H)

[00608] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3450-2440

**414**

[00609] O intermediário **414** (11 g) foi purificado por cromatografia de alta pressão em um suporte quiral (coluna ChiralPak T304, eluante acetonitrila : 100 : detecção 260 nm) para produzir os enantiômeros **415** (5,2 g) e **423** (5,5 g).

**Intermediário 415 :**

[00610] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7,00 (td, 1H), 6,80 (dd, 1H), 5,00 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,40 (s, 9H)

[00611] **Pureza ótica** (SFC: coluna Kromasil-3-amy coat 3 μM 4,6 x 250 mm; CO<sub>2</sub> / (etanol/dietilamina:100/0,5) : 80/20; Detecção: 260

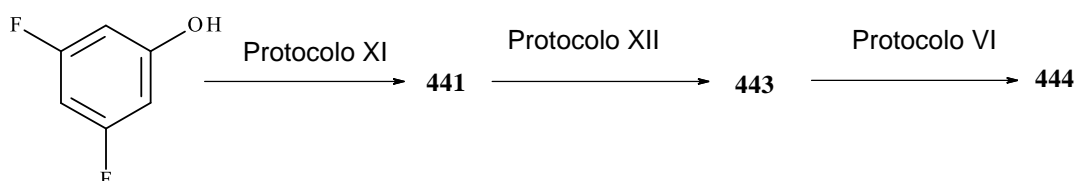


nm):> 99%, intermediário **423**< 1%

**Intermediário 423 :**

[00612] **Pureza ótica** (SFC: coluna Kromasil-3-amy coat 3  $\mu$ M 4,6 x 250 mm; CO<sub>2</sub> / (etanol/dietilamina:100/0,5) : 80 / 20; Detecção: 260 nm) : > 99%, intermediário **415**< 1%.

**Intermediário 444 :**

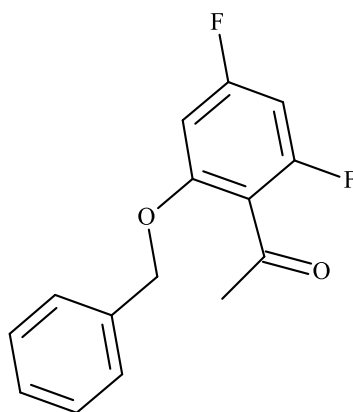


**Intermediário 441 :**

[00613] Obtido a partir de 3,5-difluorofenol comercial de acordo com o **protocolo XI**

[00614] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7,50-7,30 (m, 6H), 7,05 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,45 (s, 3H)

[00615] **IR** (cm<sup>-1</sup>) : 1699



**441**

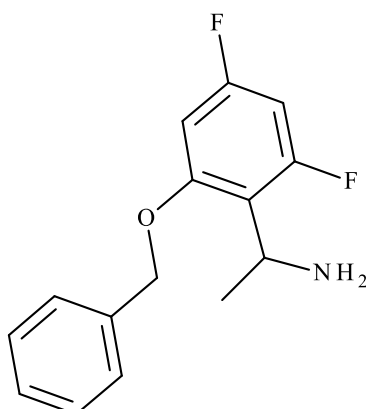
**Intermediário 443 :**

[00616] Obtido a partir do intermediário **441** de acordo com o **protocolo XII**

[00617] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : 8,30 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,40 (t, td, 3H), 7,00 (dd, 1H), 6,95 (td, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,65 (quad, 1H), 1,50 (d, 3H)



[00618] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3500-2450



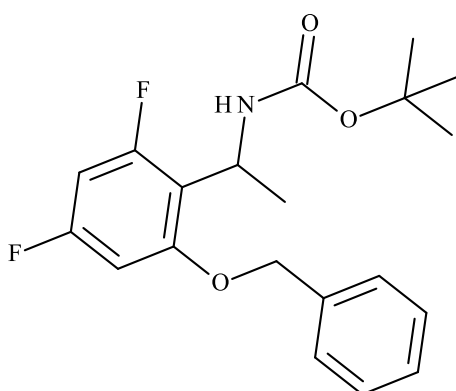
**443**

**Intermediário 444 :**

[00619] Obtido por proteção do intermediário **443** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158 (protocolo VI)**

[00620] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,50 (d, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,35 (td, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,75 (td, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,10 (quint, 1H), 1,45-1,15 (m, 12H)

[00621] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3475, 1709



**444**

**Intermediário 558 :**

[00622] Obtido a partir do intermediário **444** de acordo com o seguinte procedimento:

[00623] 6,3 g do intermediário **444** são empregados em uma reação de desbenzilação na presença de 10% em massa de 10% de Pd/C em

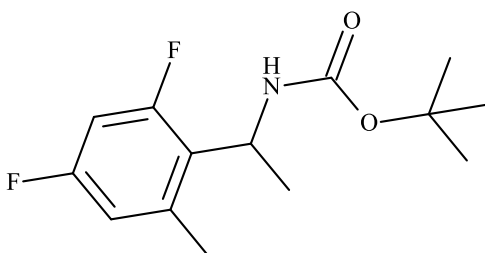


acetato de etila para obter 4,5g de intermediário fenólico **556**. Os 4,5 g do intermediário **556** produziram o intermediário **557** (5,2 g de triflato) (cromatografia *flash* em SiO<sub>2</sub>, gradiente de ciclo-hexano/cloreto de metileno 10/90 a 100% de cloreto de metileno). O intermediário **557** (4,3 g) foi convertido no intermediário **558** de acordo com o seguinte procedimento:

[00624] Uma mistura de **557** (1 g, 2,47 mmoles), trimetil-boroxina (0,62 g, 5 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,36 g, 9,8 mmoles) em 1,4-dioxano (10 mL) desgaseificada por N<sub>2</sub> durante 15 minutos é tratada com Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,57 g, 0,5 mmoles). A mistura é aquecida em refluxo durante 1 hora. Depois do retorno à temperatura ambiente, o sólido é filtrado, e o filtrado é concentrado em vácuo. O intermediário **558** (0,55 g) é obtido depois de purificação em sílica (2,4 g de metila obtidos depois de cromatografia *flash* em SiO<sub>2</sub>, gradiente de cloreto de metileno 100% para cloreto de metileno/AcOEt 90/10).

[00625] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,24-6,95 (amplo d e m, 1H), 6,95 (ddd, 1H), 6,86 (amplo d, 1H), 4,85 (quint, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,33-1,19 (2 amplo s, 9H)

[00626] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3468, 1705



**558**

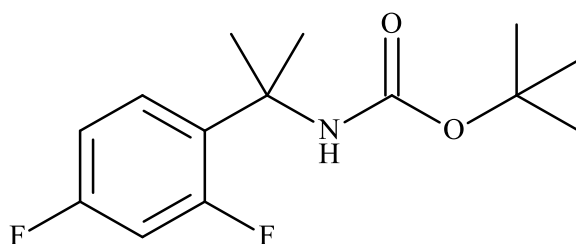
#### **Intermediário 465 :**

[00627] Obtido a partir de 2,4-difluorobenzonitrila comercial de acordo com o **protocolo VI**

[00628] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,30 (m, 1H); 7,20 (m, 1H); 7,10 (m, 1H); 7,00 (m, 1H); 1,50 (s, 6H); 1,30 (m, 9H)



[00629] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3410; 1697; 1613; 1160; 848-700.



**465**

**Intermediário 484 :**

***N*-[*(2,4-Difluorofenil)metilideno*]-*(2S)*-2-metilpropano-2-sulfonamida**

[00630] Obtido por reação de 2,4-difluorobenzaldeído com *(S)*-*(-)*-2-metilpropano-2-sulfonamida de acordo com o **protocolo XIV**

**Intermediário 482 :**

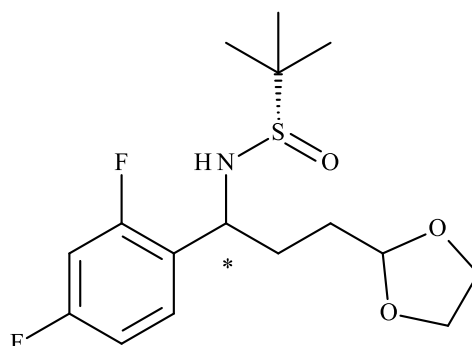
[00631] A uma solução de *N*-[*(2,4-difluorofenil)metilideno*]-*(2S)*-2-metilpropano-2-sulfonamida (5,1 g, 20 mmoles) em THF (30 mL), resfriada a -60°C, é adicionada uma solução de 2-(1,3-dioxolan-2-il)etil-MgBr em cloreto de metileno (32 mL) preparada por reação de magnésio (0,42 g) e 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano. A mistura reacional é agitada a -60°C durante 20 minutos e é em seguida hidrolisada a -40°C com uma solução de NH<sub>4</sub>Cl aquosa saturada. A mistura é decantada na presença de etil éter, e a fase orgânica é lavada com uma solução de NaCl saturada, secada em MgSO<sub>4</sub>, e em seguida concentrada. Cromatografia em sílica (eluante CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF 95/5) produz 1,7 g do intermediário **482** na forma de um óleo.

[00632] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,58 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 5,71 (d, NH), 4,78 (t, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,85-3,73 (2m, 4H), 1,95-1,4 (m, 4H), 1,09 (s, 9H)

[00633] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3230, 1048

[00634] **Pureza ótica** (SFC: coluna AD 5μM 4,6 x 250 mm; CO<sub>2</sub> / MeOH : 90 / 10; Detecção: 260 nm) : > 98,6%

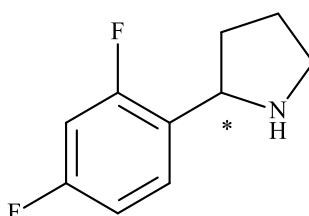


**482****Intermediário 483 :**

[00635] A uma solução do intermediário **482** (5,2 g, 15 mmoles) em uma mistura de EtOH/H<sub>2</sub>O (50 mL/50 mL) são adicionados ácido trifluoroacético (10 mL) e PtO<sub>2</sub> (0,5 g). A mistura é hidrogenada em pressão atmosférica e em temperatura ambiente durante 22 horas. A catalisador é filtrado, e o filtrado é concentrado. O resíduo é apreendido em água e extraído com etil éter. A fase aquosa é trazida para o pH básico usando uma solução de NaOH a 10N. Depois de extração com etil éter, lavagem com uma solução de NaCl aquosa saturada e secagem em MgSO<sub>4</sub>, evaporação sob pressão reduzida produz o intermediário **483** (2,2 g).

[00636] <sup>1</sup>H RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,59 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,75 (amplo s, NH), 1,72 (quint, 2H), 1,4 (m, 1H), 1,12 (m, 1H)

[00637] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3286, 1097, 846

**483****Intermediário 484 :**

[00638] Obtido por proteção do intermediário **483** de acordo com o

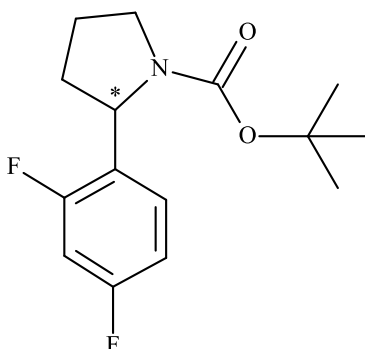


protocolo descrito para o intermediário **158** (**protocolo VI**)

[00639] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,21 (dt, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 4,94 (dd, 1H), 3,50 (t, 2H), 2,32 (m, 1H), 1,85 (quint, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,23 (s, 9H)

[00640] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1687, 1117

[00641] **Excesso enantiomérico** > 99%



**484**

#### **Intermediário 521 :**

***N*-[*(2,4-Difluorofenil)metilideno*]-*(2R)*-2-metilpropano-2-sulfinamida**

[00642] Obtido por reação de 2,4-difluorobenzaldeído com *(R)*-(+)-2-metilpropano-2-sulfinamida de acordo com o **protocolo XIV**.

[00643] O intermediário **520**, o antípoda óptico do intermediário **483**, foi obtido de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **483** a partir de *N*-[*(2,4-difluorofenil)metilideno*]-*(2R)*-2-metilpropano-2-sulfinamida, por meio do intermediário **519**.

#### **Intermediário 519 :**

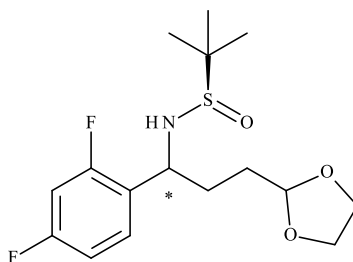
[00644] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,60 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 5,7 (d, 2H), 4,8 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,85-3,75 (2m, 4H), 1,95-1,6 (m, 4H), 1,1 (s, 9H)

[00645] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3230, 1047

[00646] **Pureza ótica** (SFC: coluna AD 5μM 4,6 x 250 mm; CO<sub>2</sub>/MeOH: 90/10; Detecção: 260 nm) : > 99%.



121/278

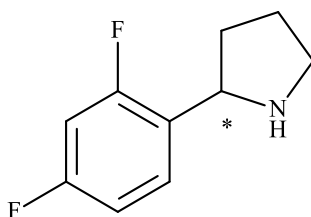


**519**

**Intermediário 520 :**

[00647]  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,59 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,75 (amplo s, NH), 1,72 (quint, 2H), 1,4 (m, 1H), 1,12 (m, 1H).

[00648] IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3286, 1097, 846.



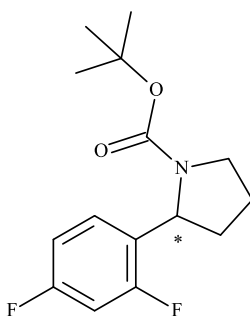
**520**

**Intermediário 521 :**

[00649] Obtido por proteção do intermediário **520** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158**

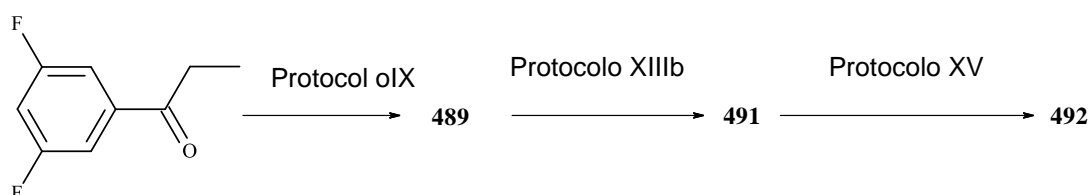
[00650]  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,3-7,1 (2m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,0-4,85 (m, 1H), 3,6-3,35 (m, 2H), 2,32-1,7 (2m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,35-1,1 (2s, 9H)

[00651] IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1687



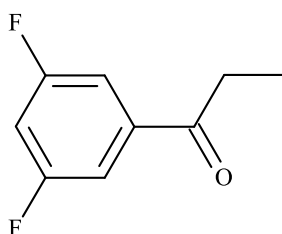
**521**



**Intermediário 492 :****Intermediário 489 :**

[00652] Obtido a partir de ácido 3,5-difluorobenzoico comercial e brometo de etilmagnésio de acordo com o **protocolo IX**

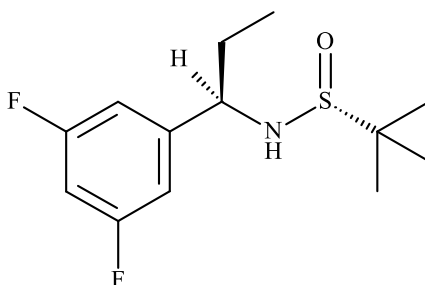
[00653] **GC-EI** (70 eV) :  $M^{+} = 170$ .

**489****Intermediário 491 :**

[00654] Obtido por reação do intermediário **489** e (*R*)-(+)-2-metil-2-propanossulfinamida de acordo com o **protocolo XIIIb**

[00655]  **$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  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)

[00656] **IR (cm $^{-1}$ )** : 3151, 1040

**491****Intermediário 492 :**

[00657] Obtido a partir do intermediário **491** de acordo com o

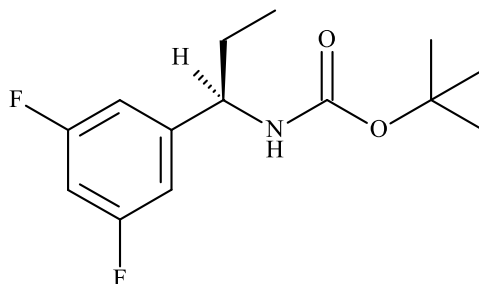


**protocolo XV**

[00658] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,05 (td, 1H), 7,00 (amplo d, 2H), 4,40 (m, 1H), 1,60 (quint, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,80 (t, 3H)

[00659] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3371, 1679

[00660] **Excesso enantiomérico** > 99%

**492****Intermediário 499 :**

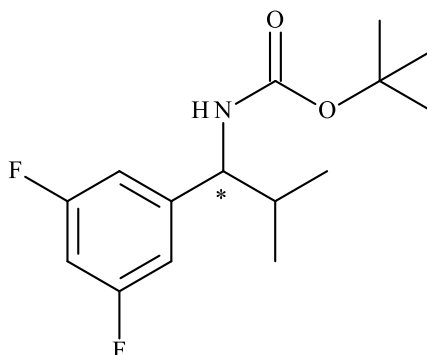
[00661] A preparação do intermediário **497** é descrita no **protocolo XIV**.

**Intermediário 499 :**

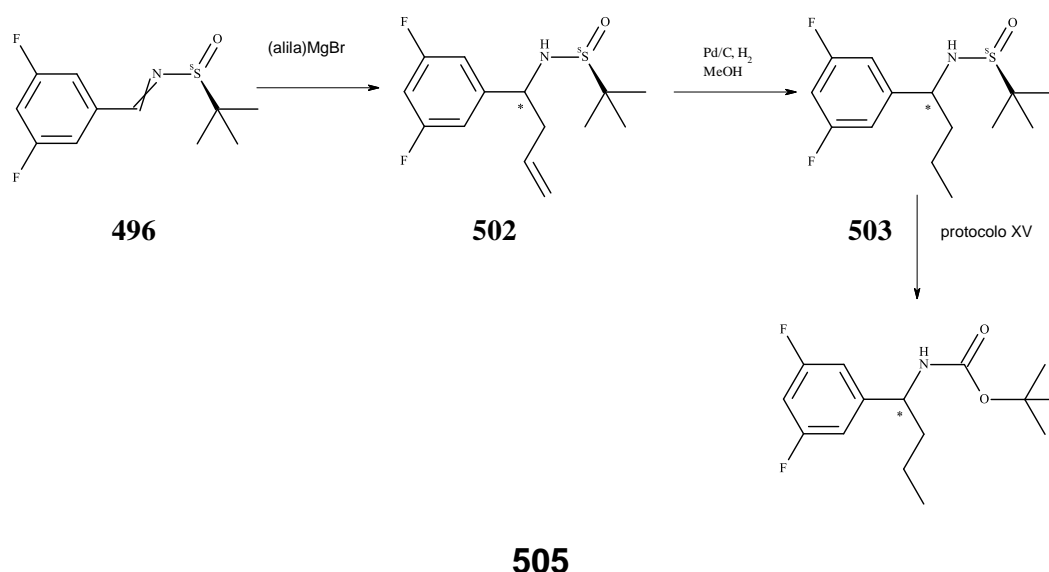
[00662] Obtido a partir do intermediário **497** de acordo com o **protocolo XV**

[00663] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)

[00664] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3365, 1678, 1161

**499****Intermediário 505 :**





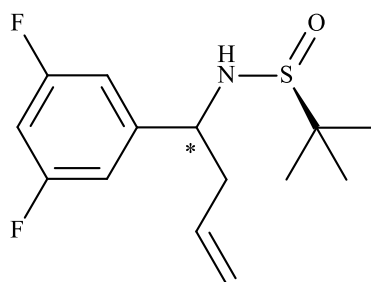
[00665] A preparação do intermediário **496** é descrita no **protocolo XIV**.

**Intermediário 502 :**

[00666] Obtido a partir do intermediário **496** e (alil)MgBr de acordo com o **protocolo XIV** (veja a preparação do intermediário **497**)

[00667]  $^1\text{H RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  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)

[00668] **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3205, 1053.



**502**

**Intermediário 503 :**

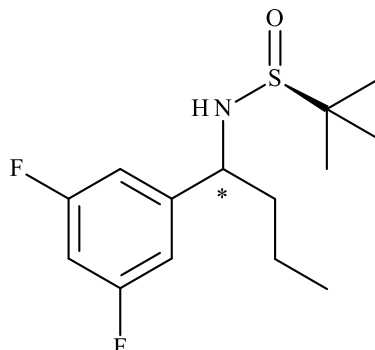
[00669] Obtido a partir do intermediário **502** na presença de 10% de Pd/C em metanol sob hidrogênio durante 2 dias (2,9 g do intermediário **502** usado, 2,9 g do intermediário **503** obtido).

[00670]  $^1\text{H RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  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)

[00671] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3208, 1052



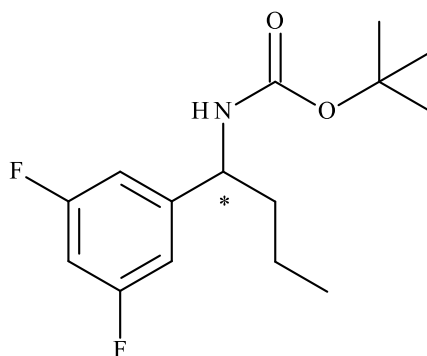
**503**

**Intermediário 505 :**

[00672] Obtido a partir do intermediário **503** de acordo com o **protocolo XV**

[00673] <sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)

[00674] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3372, 1681



**505**

**Intermediário 510 :**

[00675] A preparação do intermediário **496** é descrita no **protocolo XIV**.

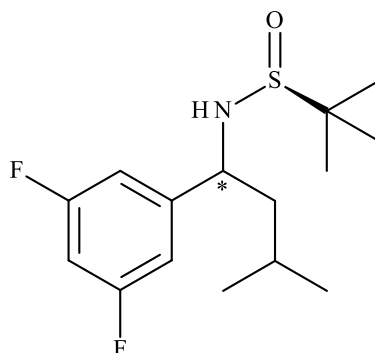
**Intermediário 508 :**

[00676] Obtido a partir do intermediário **496** e *i*-BuMgCl de acordo com o **protocolo XIV**



[00677] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)

[00678] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3200, 1725, 1057



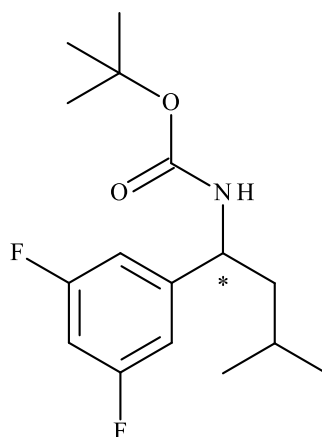
**508**

**Intermediário 510 :**

[00679] Obtido a partir do intermediário **508** de acordo com o **protocolo XV**

[00680] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,35 (amplo d, 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)

[00681] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3367, 1681, 1253



**510**

**Intermediário 526 :**

**Intermediário 525 :**

[00682] Obtido por reação de (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida com



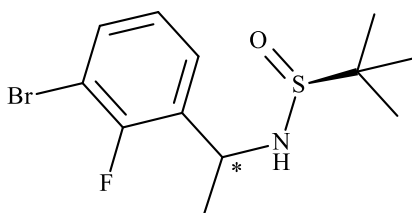
3-bromo-2-flúor-benzaldeído comercial de acordo com o **protocolo XIV**

**Intermediário 526 :**

[00683] Obtido por tratamento com MeMgBr (3M/éter) do intermediário **525** de acordo com o **protocolo XIV**

[00684] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,60-7,5 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 5,51 (d, 1H), 4,7 (m, 1H), 1,5 (d, 3H), 1,1 (s, 9H)

[00685] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3206, 1048



**526**

**Intermediário 550 :**

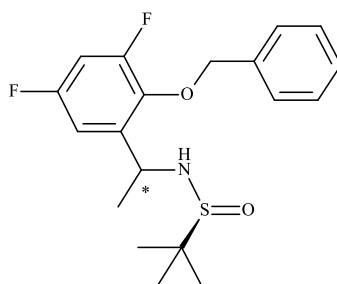
[00686] A preparação do intermediário **547** é descrita no **protocolo XI**.

**Intermediário 548 :**

[00687] Obtido por reação do intermediário **547** e (*R*)-(+)-2-metil-2-propanossulfinamida de acordo com o **protocolo XIII**

[00688] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,50-7,35 (m, 5H), 7,22 (td, 1H), 7,10 (dd, 1H), 5,42 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 1,35 (d, 3H), 1,10 (s, 9H)

[00689] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3206



**548**

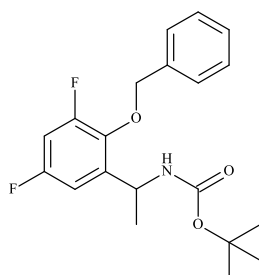
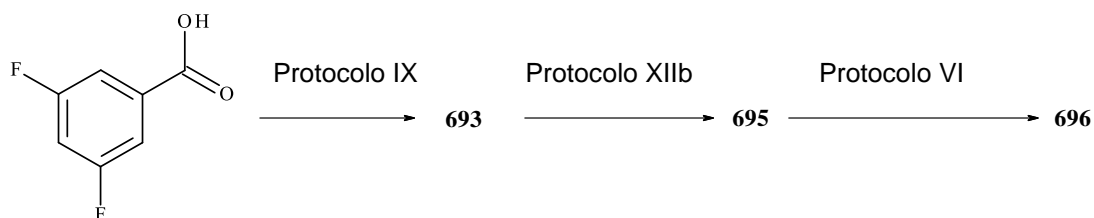


**Intermediário 550 :**

[00690] Obtido a partir do intermediário **548** de acordo com o **protocolo XV**

[00691]  $^1\text{H RMN}$  (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  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)

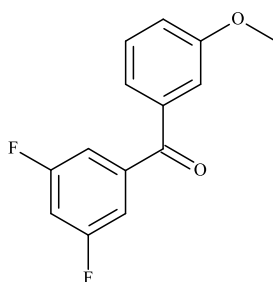
[00692] **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3329, 1699

**550****Intermediário 696 :****Intermediário 693 :**

[00693] Obtido a partir de ácido 3,5-difluorobenzoico comercial e brometo de 3-metóxi-fenilmagnésio de acordo com o **protocolo IX**

[00694]  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz ; DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  7,60 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 3,85 (s, 1H)

[00695] **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1665



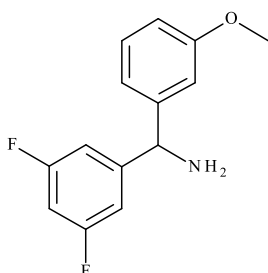


**693****Intermediário 695 :**

[00696] Obtido a partir do intermediário **693** de acordo com o **protocolo XIIb**

[00697] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) : 7,20 (t, 1H), 7,10 (m, 2H); 7,00 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,35 (amplo s, 2H)

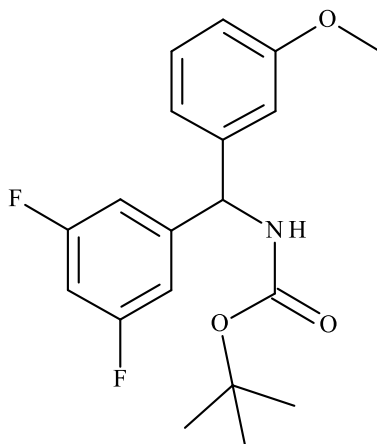
[00698] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3385-3309, 1594, 1254

**695****Intermediário 696 :**

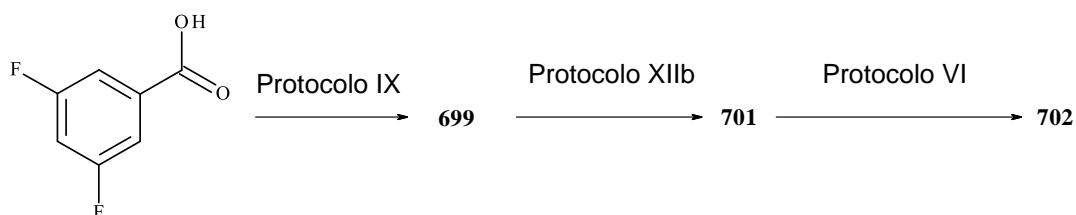
[00699] Obtido por proteção do intermediário **695** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158 (protocolo VI)**

[00700] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,00 (amplo d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,10 (m, 3H), 6,95 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H), 5,70 (amplo d, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,40 (amplo s, 9H)

[00701] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3357, 1684, 1162

**696**

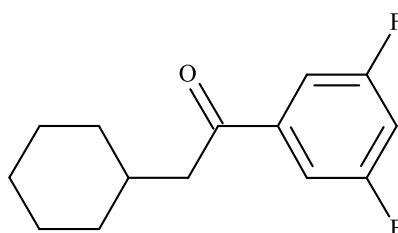


**Intermediário 702 :****Intermediário 699 :**

[00702] Obtido a partir de ácido 3,5-difluorobenzoico comercial e brometo de metil-ciclo-hexilmagnésio de acordo com o **protocolo IX**

[00703] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7,64 (m, 2H), 7,56 (tt, 1H), 2,90 (d, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,6-1,1-0,99 (3m, 10H)

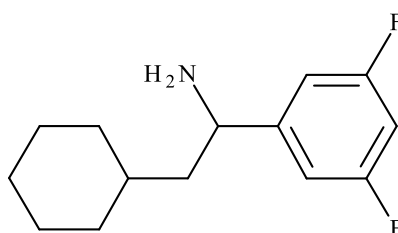
[00704] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1688

**699****Intermediário 701 :**

[00705] Obtido a partir do intermediário **699** de acordo com o **protocolo XIIb**

[00706] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : 8,57 (amplo s, 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)

[00707] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3200-2500, 1126.

**701****Intermediário 702 :**

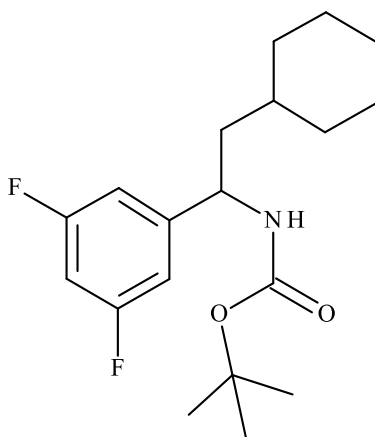
[00708] Obtido por proteção do intermediário **701** de acordo com o



protocolo descrito para o intermediário **158 (protocolo VI)**

[00709] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,00 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 1,78-1,55 (2m, 2H), 1,7-0,8 (m, 11H), 1,40 (s, 9H)

[00710] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3280, 1677



**702**

**Intermediário 706 :**

**Intermediário 705 :**

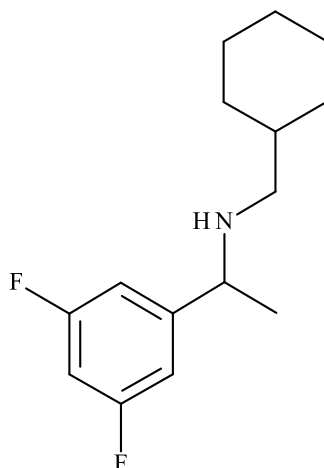
[00711] Uma solução de 1-(3,5-difluorofenil)etanona comercial (5 g, 32 mmoles) e ciclo-hexanometilamina (3,6 g, 32 mmoles) em tolueno (50 mL) é aquecida durante 40 horas em refluxo em uma reunião azeotrópica. O tolueno é evaporado, e o resíduo é dissolvido em etanol (40 mL). A solução é resfriada a 10°C, e em seguida NaBH<sub>4</sub> (1,2 g, 32 mmoles) é adicionado em porções; a mistura reacional é agitada durante 2 horas, e NaBH<sub>4</sub> (0,12 g) é novamente adicionado. Depois de agitar durante 30 minutos, uma solução de HCl aquosa a 3N é adicionada cuidadosamente, e o etanol é evaporado em vácuo. O resíduo é apreendido em tolueno (200 mL) e lavado com uma solução de NaOH aquosa a 40%. A fase orgânica é secada em MgSO<sub>4</sub>, e a evaporação sob pressão reduzida produz o intermediário **705** (4,4 g), que é usado sem tratamento adicional na etapa seguinte.

[00712] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)

[00713] IR (cm<sup>-1</sup>) : 2922-2850, 1114



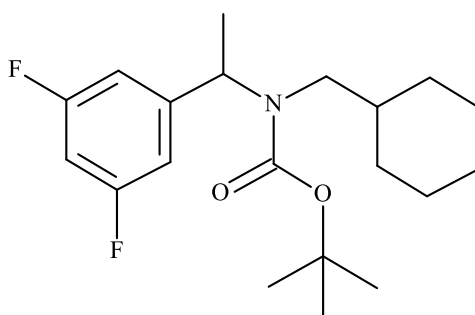
**705**

**Intermediário 706 :**

[00714] Obtido por proteção do intermediário **705** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **158 (protocolo VI)**

[00715] <sup>1</sup>H RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,10 (tt, 1H), 6,95 (d, 2H), 4,90 (amplo s, 1H), 3,00 (amplo s, 2H), 1,50 (d, 3H), 1,30 (amplo s, 9H), 1,70-0,75 (2m, 11H). <sup>19</sup>F RMN: -110,7

[00716] IR (cm<sup>-1</sup>) : 1686, 1147



**706**

**Intermediário 278 :**

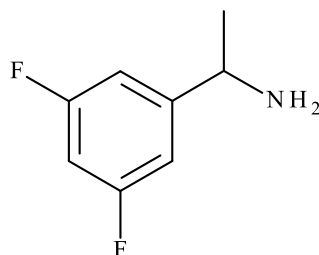
[00717] Obtido a partir do intermediário **489** de acordo com o protocolo XII

[00718] <sup>1</sup>H RMN (400MHz ; CDCl<sub>3</sub>) : 6,88 (d, 2H); 6,65 (tt, 1H), 4,10



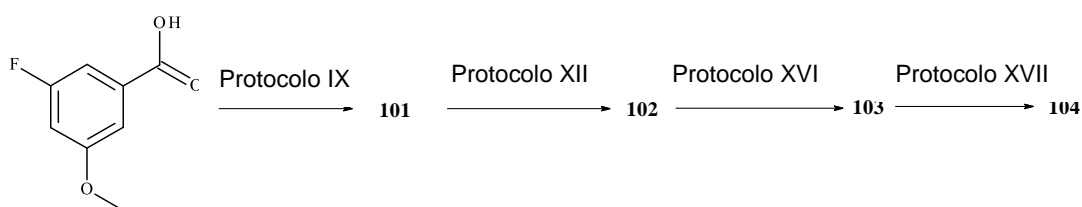
(quad, 2H) ; 1,53 (amplo s, 2H), 1,35 (d, 3H)

[00719] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3371, 3298



**278**

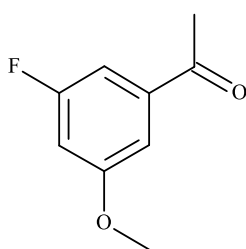
### **Intermediário 104 :**



### **Intermediário 101:**

[00720] Obtido a partir de ácido 3-flúor-5-metoxibenzoico comercial e brometo de metilmagnésio de acordo com o **protocolo IX**

[00721] **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,20 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,50 (s, 3H)



**101**

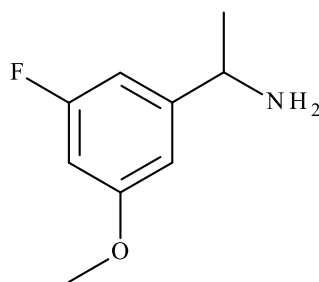
### **Intermediário 102 :**

[00722] Obtido a partir do intermediário **101** de acordo com o **protocolo XII**

[00723] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : 6,75 (t e d, 2H), 6,60 (d e t, 1H), 3,90 (quad, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,20 (d, 6H)

[00724] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3750-2750

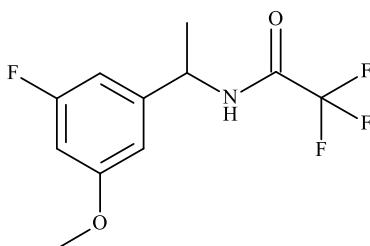


**102****Intermediário 103 :**

[00725] Obtido a partir do intermediário **102** de acordo com o **protocolo XVI**

[00726]  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  6,60 (2m, 2H), 6,55 (t, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,10 (quint, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)

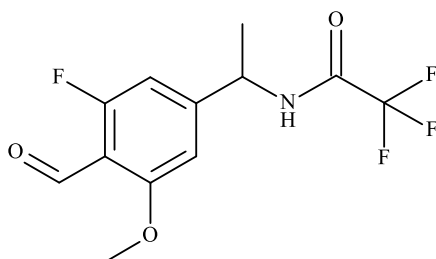
[00727]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 3240, 1694, 1627, 1595, 1558

**103****Intermediário 104 :**

[00728] Obtido a partir do intermediário **103** de acordo com o procedimento usado para converter o intermediário **93a** no intermediário **94 (Protocolo XVII)**

[00729]  $^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 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)

[00730]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 3294, 1688





## 104

**Intermediário 18 :**

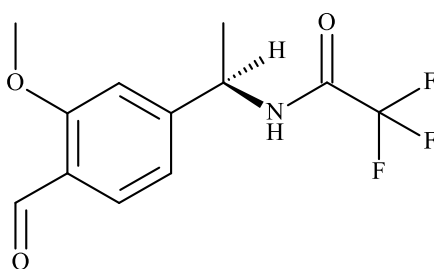
[00731] A preparação do intermediário **17** é descrita no **protocolo XVI**.

**Intermediário 18 :**

[00732] Obtido a partir do intermediário **17** de acordo com o procedimento usado para converter o intermediário **93a** no intermediário **94 (Protocolo XVII)**

[00733] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,31 (s, 1H), 9,94 (m, 1), 7,68 (d, 1H), 7,22 (amplo s, 1H) 7,05 (amplo d, 1H), 5,06 (quad, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,48 (d, 3H)

[00734] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3299, 1703, 1672

**18****Intermediário 357 :**

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

[00735] Obtido a partir de (*S*)-(-)-1-(3-metoxifenil)etilamina de acordo com os protocolos **XVI** e **XVII**

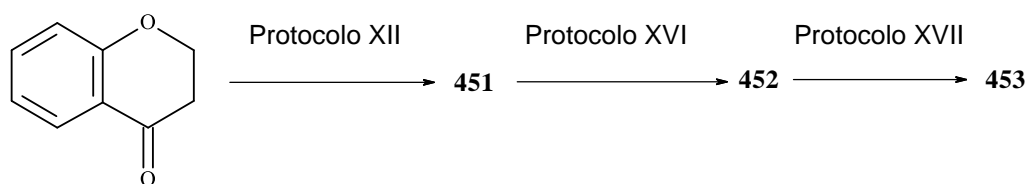
[00736] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,30 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,12 (quad, 1H), 4,25 (t, 2H), 2,9-2,78 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,40 (d, 3H)

[00737] **<sup>19</sup>F RMN**: -72 (dd, 1F)

[00738] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3298, 1701, 1673.

**Intermediário 453 :**



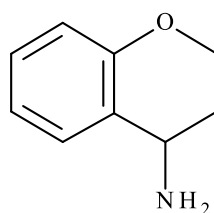


**Intermediário 451 :**

[00739] Obtido a partir de 2,3-di-hidro-4*H*-cromen-4-ona comercial de acordo com o **protocolo XII**

[00740] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : 8,70 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 2,20 (m, 2H)

[00741] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3400-2250



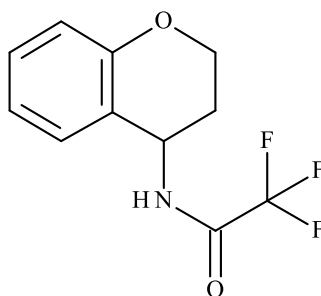
**451**

**Intermediário 452 :**

[00742] Obtido a partir do intermediário **451** de acordo com o **protocolo XVI**

[00743] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,90 (d, 1H), 7,20 (td, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,90 (td, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 2,10 (2m, 2H)

[00744] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3266, 1699, 1546, 754, 711



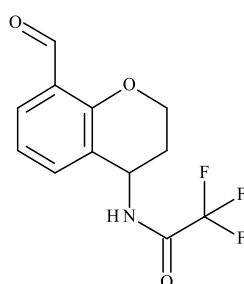
**452**

**Intermediário 453 :**



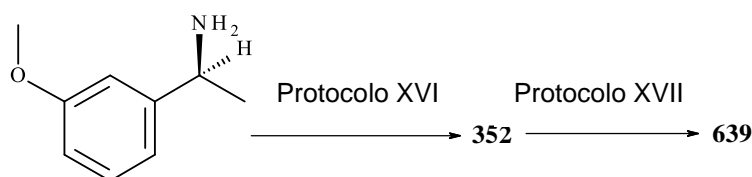
[00745] Obtido a partir do intermediário **452** de acordo com o procedimento usado para converter o intermediário **93a** no intermediário **94** (**Protocolo XVII**)

[00746]  $^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 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**

### Intermediário 639:

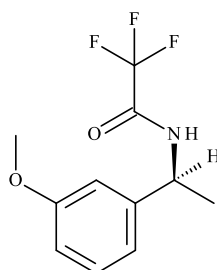


### Intermediário 352 :

[00747] Obtido por proteção de (1S)-1-(3-metoxifenil)etanamina comercial de acordo com o **protocolo XVI**

[00748]  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  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)

[00749] **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3294, 1697, 1151



**352**

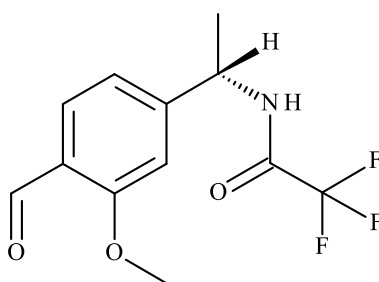
### Intermediário 639 :



[00750] Obtido a partir do intermediário **352** de acordo com o procedimento usado para converter o intermediário **93a** no intermediário **94** (**Protocolo XVII**)

[00751]  $^1\text{H RMN}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ ) : 10,50 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,60 (amplo s, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,60 (dd, 3H)

[00752]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 3324, 1692-1660



**639**

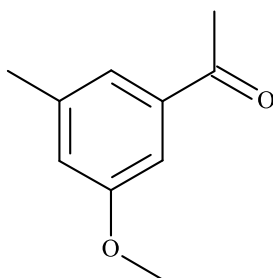
### **Intermediário 53 :**



### **Intermediário 47:**

[00753] Obtido a partir de comercial ácido 3-metóxi-5-metilbenzoico e brometo de metilmagnésio de acordo com o le **protocolo IX**

[00754]  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,26 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)



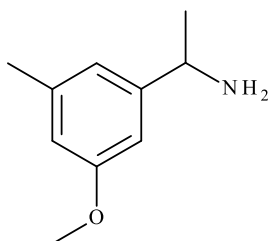


**47****Intermediário 52 :**

[00755] Obtido a partir do intermediário **47** de acordo com o **protocolo XII**

[00756]  $^1\text{H RMN}$  (400/500MHz ; DMSO- $\text{d}_6$ ) : 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)

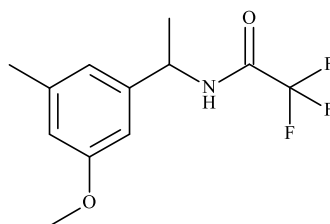
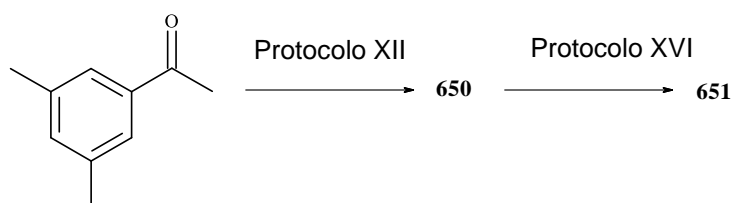
[00757] **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3750-2750

**52****Intermediário 53 :**

[00758] Obtido a partir do intermediário **52** de acordo com o **protocolo XVI**

[00759]  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  9,80 (d, 1H), 6,70-6,65 (3 amplo s, 3H), 4,95 (quint, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,40 (d, 3H)

[00760] **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3295, 1694, 1596, 1558, 1185, 1152, 847-685

**53****Intermediário 651 :**

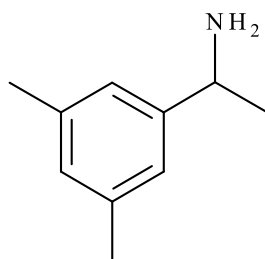


**Intermediário 650 :**

[00761] Obtido a partir de 1-(3,5-dimetilfenil)etanona comercial de acordo com o **protocolo XII**

[00762]  $^1\text{H RMN}$  (300MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 7,00 (m, 2H); 6,90 (m, 1H), 4,05 (quad, 1H) ; 2,30 (s, 6H), 1,50 (m, 2H), 1,35 (d, 3H)

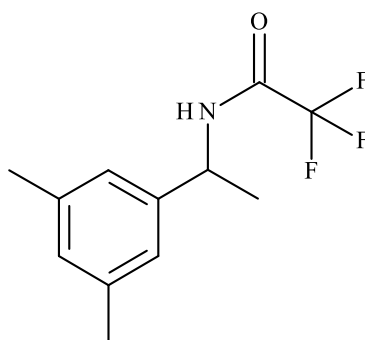
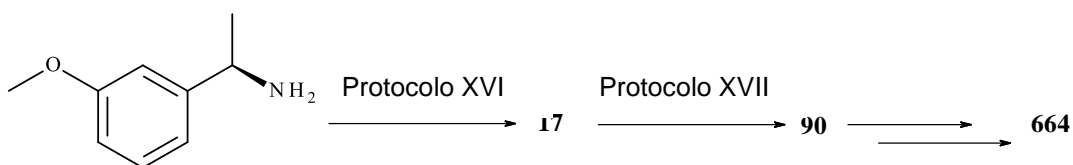
[00763]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 3364, 3290

**650****Intermediário 651 :**

[00764] Obtido a partir do intermediário **650** de acordo com o **protocolo XVI**

[00765]  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  6,98 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,40 (amplo s, 1H), 5,05 (quint, 1H), 2,30 (s, 6H), 1,55 (d, 3H)

[00766]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 3298, 1694, 1161

**651****Intermediário 664:**



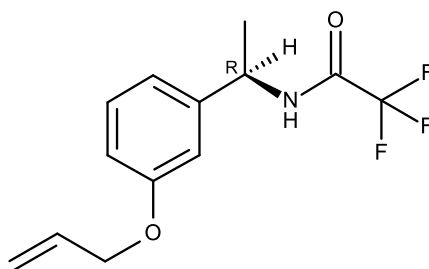
[00767] O intermediário **664** foi preparado a partir do intermediário **90** (que foi por sua vez preparado de acordo com o **Protocolo XVII**, a partir do intermediário **17**, que foi preparado de acordo com o **protocolo XVI**) de acordo com a seguinte sequência:

**Intermediário 660 :**

[00768] A uma solução do intermediário **90** (1 g, 4,3 mmoles) em DMF (25 mL) são adicionados carbonato de potássio (0,7 g), e em seguida brometo de alila (0,4 mL, 4,5 mmoles). A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 5 horas, e em seguida vertida em uma mistura de gelo/água. Depois de decantação na presença de etil éter, a fase orgânica é secada em  $\text{MgSO}_4$ , e em seguida concentrada. O resíduo obtido é cromatografado em sílica (eluante :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100%), intermediário **660** (0,7 g) é obtido na forma de um sólido.

[00769]  $^1\text{H RMN}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 9,70 (amplo s, 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)

[00770] **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3319, 1693, 1662, 1157



**660**

**Intermediário 662 :**

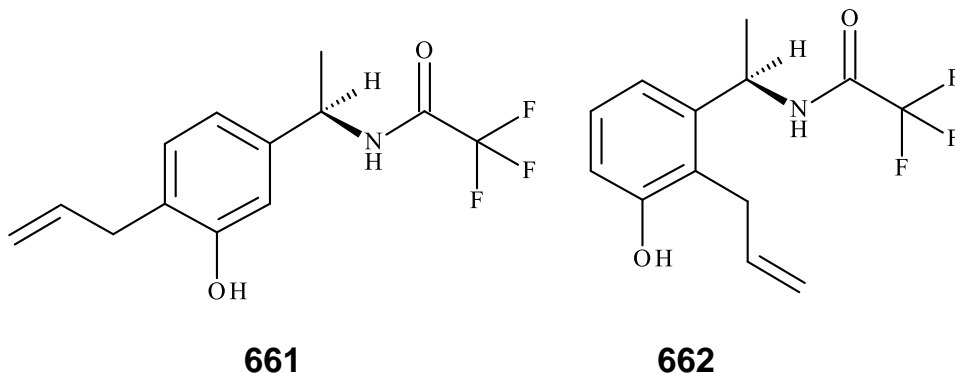
[00771] Uma mistura do intermediário **660** (0,7 g) em dietilanilina (7 mL) é aquecida a 210°C durante 20 horas. A mistura reacional é lavada com uma solução de HCl a 1N, e em seguida extraída com cloreto de metileno. A fase orgânica é secada em  $\text{MgSO}_4$ , e em seguida concentrada. A mistura de isômeros **661** e **662** é cromatografada em sílica (eluante :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100%), o isômero **662**



(0,15 g) é obtido.

[00772] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 10,0-9,0 (2 amplo s, 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)

[00773] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3461, 3293, 1698, 1156



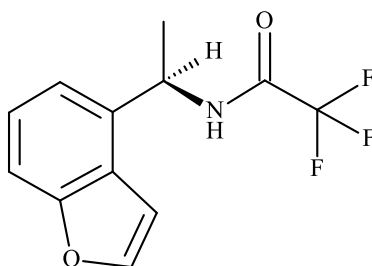
#### **Intermediário 663 :**

[00774] A uma solução do intermediário **662** (2 g) em uma mistura de 1,4-dioxano (90 mL) e água (30 mL) são adicionados em sucessão OsO<sub>4</sub> (2,5% em *t*-BuOH) (1,48 g), 2,6-lutidina (1,68 mL) e NaIO<sub>4</sub> (6 g). A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. Depois de decantação por AcOEt, a fase orgânica é lavada com água, com uma solução de HCl aquosa a 1N e com uma solução de NaCl aquosa saturada, e a fase orgânica é secada em MgSO<sub>4</sub>, e em seguida concentrada. O resíduo (1 g), apreendido em tolueno (100 mL), foi tratado com ácido para-toluenossulfônico (0,5 g). A mistura reacional é aquecida durante 1 hora em refluxo. A mistura é concentrada em vácuo, e o resíduo é cromatografado em sílica (eluante 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). O intermediário **663** (1 g) é obtido na forma de um sólido branco.

[00775] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9,80 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,50 (amplo d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,20 (amplo d, 1H), 7,10 (amplo d, 1H), 5,30 (quint, 1H), 1,55 (d, 3H)

[00776] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3276, 1695

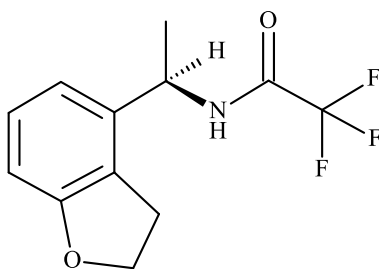
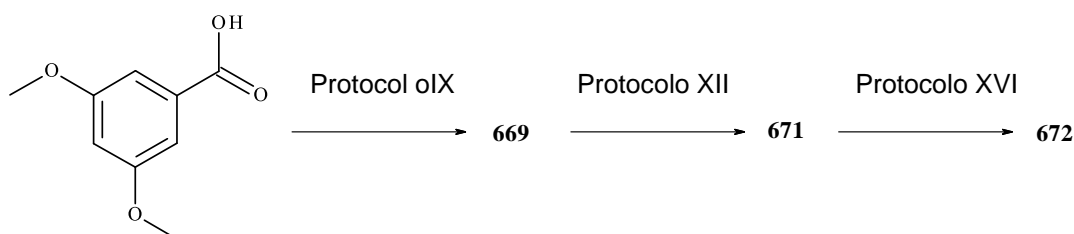


**663****Intermediário 664 :**

[00777] O intermediário **663** (0,9 g, 3,5 mmoles) em solução em etanol (90 mL) é hidrogenado em pressão atmosférica e temperatura ambiente na presença de Pd(OH)<sub>2</sub> (0,25 g). O catalisador é filtrado, e concentração do filtrado produz o intermediário **664** (0,8 g), que é usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[00778] <sup>1</sup>H RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9,90 (amplo s, 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).

[00779] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3272, 1696

**664****Intermediário 672****Intermediário 669 :**

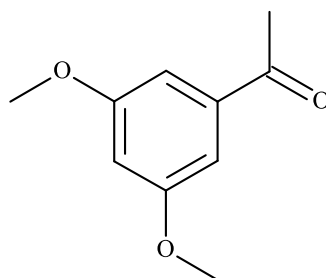
[00780] Obtido a partir de ácido 3,5-dimetoxibenzoico comercial e



brometo de metilmagnésio de acordo com o **protocolo IX**

[00781]  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz ; DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  7,05 (d, 2H), 6,75 (m, 1H), 3,80 (s, 6H), 2,55 (s, 1H)

[00782] **IR (cm $^{-1}$ )** : 1681



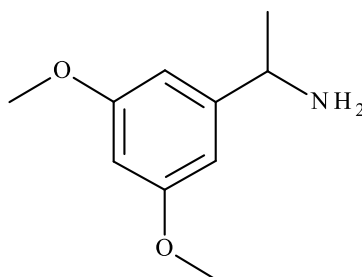
**669**

**Intermediário 671 :**

[00783] Obtido a partir do intermediário **669** de acordo com o **protocolo XII**

[00784]  $^1\text{H RMN}$  (300MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 6,50 (d, 2H); 6,32 (t, 1H), 4,02 (quad, 1H) ; 3,80 (s, 6H), 1,50 (s, 2H), 1,35 (d, 3H)

[00785] **IR (cm $^{-1}$ )** : 3359, 3295



**671**

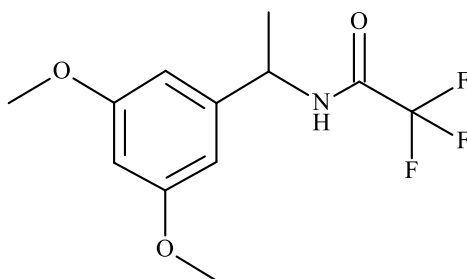
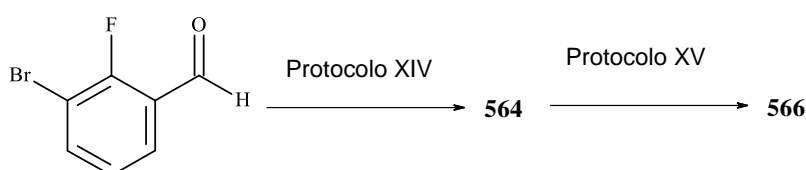
**Intermediário 672 :**

[00786] Obtido a partir do intermediário **671** de acordo com o **protocolo XVI**

[00787]  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  9,60 (d, 1H), 6,50 (d, 2H), 6,40 (t, 1H), 4,92 (m, 1H), 3,74 (s, 6H), 1,45 (d, 3H)

[00788] **IR (cm $^{-1}$ )** : 3321, 1698, 1608, 1553, 1182-1144



**672****Intermediário 566:****Intermediário 563 :**

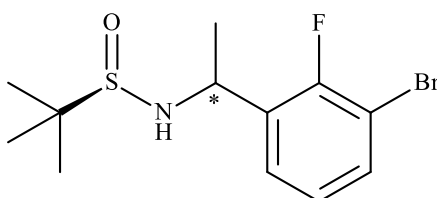
[00789] Obtido por reação de (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida com 3-bromo-2-flúor-benzaldeído comercial de acordo com o **protocolo XIV**

**Intermediário 564 :**

[00790] Obtido por tratamento com MeMgBr (3M/éter) do intermediário **563** de acordo com o **protocolo XIV**

[00791] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,60-7,50 (2m, 2H), 7,16 (t, 1H), 5,53 (d, 1H), 4,7 (m, 1H), 1,48 (d, 3H), 1,09 (s, 9H)

[00792] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3189, 1040

**564****Intermediário 566 :**

[00793] Obtido a partir do intermediário **564** de acordo com o **protocolo XV**

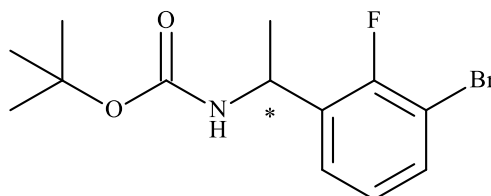
[00794] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,55 (2m, 2H), 7,36 (t,



1H), 7,15 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 1,35 (amplo s, 9H), 1,3 (d, 3H)

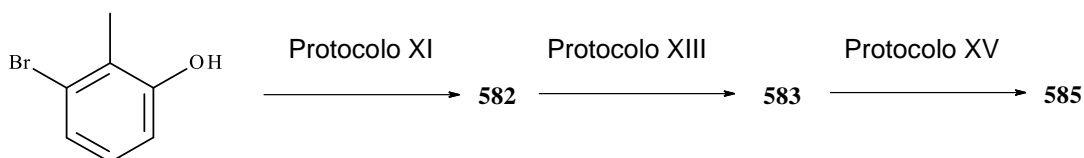
[00795] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3360, 1676

$\alpha_D$  (589 nM) = 35,09 (0,005 g/mL/MeOH) a 20°C



**566**

**Intermediário 585:**

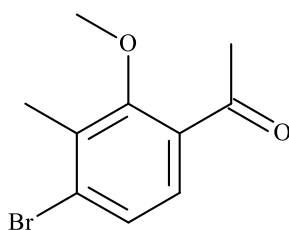


**Intermediário 582 :**

[00796] Obtido a partir de 3-bromo-2-metilfenol comercial de acordo com o **protocolo XI**, na presença de iodeto de metila na última etapa

[00797] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7,45 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,35 (s, 3H)

[00798] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1681



**582**

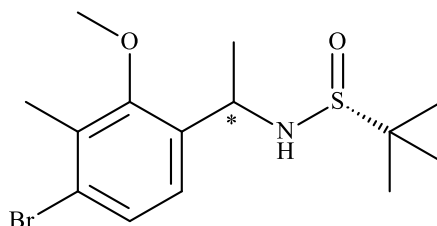
**Intermediário 583 :**

[00799] Obtido por reação do intermediário **582** e (*R*)-(+)-2-metil-2-propanossulfonamida de acordo com o **protocolo XIII**

[00800] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  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)



[00801] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3215, 1009



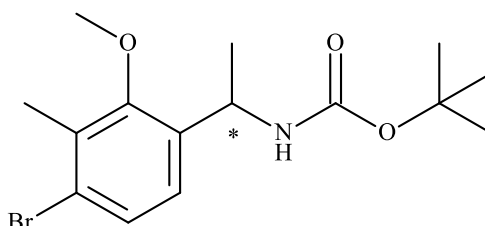
**583**

**Intermediário 585 :**

[00802] Obtido a partir do intermediário **583** de acordo com o **protocolo XV**

[00803] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,43 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,35 (amplo s, 9H), 1,21 (d, 3H)

[00804] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3353, 1695



**585**

**Intermediário 748 :**

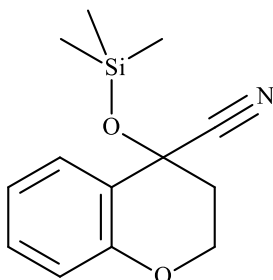
**Intermediário 743 :**

[00805] A uma solução de 2,3-di-hidro-4*H*-cromen-4-ona comercial (20 g, 135 mmoles) em cloreto de metileno (400 mL) são adicionados ZnI<sub>2</sub> (0,8 g) e TMSCN (20 g, 201 mmoles). A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 20 horas, e em seguida a fase orgânica é lavada com uma solução de NaHCO<sub>3</sub> aquosa (400 mL), secada em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada em vácuo. O intermediário **743** é obtido (32 g) na forma de um óleo, que é usado na etapa seguinte.

[00806] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7,47 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H),



6,88 (td, 1H), 6,75 (dd, 1H), 4,25 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 0,08 (s, 9H)



**743**

**Intermediário 745 e intermediário 746:**

[00807] A uma solução do intermediário **743** (2,7 g, 11 mmoles) em THF (20 mL) é adicionada uma solução de  $\text{LiAlH}_4$  (1M/THF) (23 mmoles) diluída em THF (10 mL) e previamente resfriada a 0°C. A mistura reacional é agitada durante 90 minutos a 5°C e é em seguida tratada em sucessão com água, com uma solução de hidróxido de sódio aquosa a 20% e com água. Os sais são filtrados, o filtrado é lavado com uma solução de NaCl aquosa saturada, e a fase orgânica é secada em  $\text{MgSO}_4$ , e em seguida concentrada. O resíduo (2,4 g) obtido, dissolvido em cloreto de metileno (20 mL), é tratado com uma solução de anidrido trifluoroacético (2 mL) em cloreto de metileno (15 mL). A mistura reacional é agitada durante 20 horas em temperatura ambiente, e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo obtido é cromatografado em sílica (eluante : ciclo-hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  30/70 a 0/100). Uma mistura dos intermediários **745** (exo) e **746** (endo) é obtida, cuja mistura é usada na etapa seguinte.

**Intermediário 745 :**

[00808]  $^1\text{H RMN}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 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)

[00809]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 3350, 1693

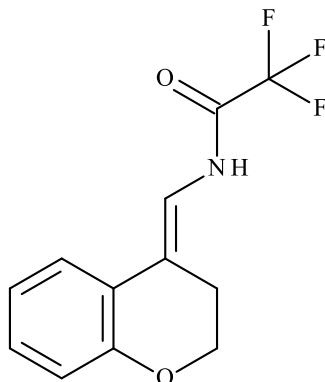
**Intermediário 746 :**

[00810]  $^1\text{H RMN}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 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 (amplo s, 2H), 4,2

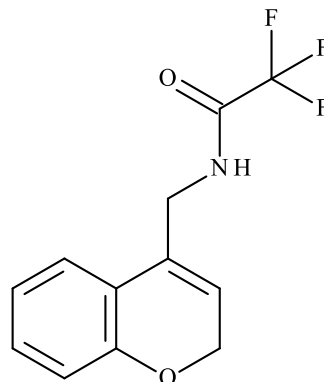


(amplo s, 2H)

[00811] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3300, 1702, 1150



**745**



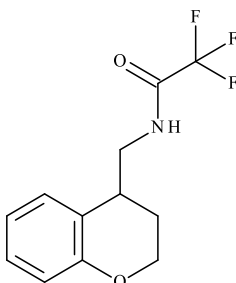
**746**

**Intermediário 747 :**

[00812] A mistura dos intermediários **745 e 746** (12 g, 46 mmoles) em solução em etanol (600 mL) é hidrogenada em pressão atmosférica e temperatura ambiente na presença de 10% de Pd/C (1,2 g). O catalisador é filtrado, e concentração do filtrado produz o composto **747** (10 g), que é usado no **Protocolo XVII** sem purificação adicional.

[00813] **<sup>1</sup>H RMN** (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)

[00814] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3300, 1702, 1150



**747**

**Intermediário 748 :**

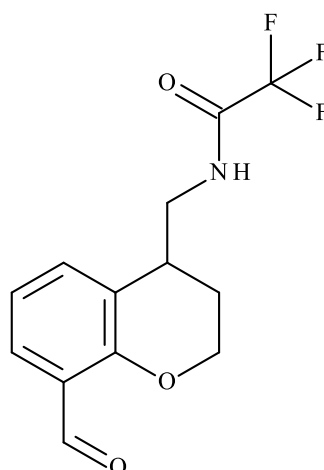
[00815] Obtido a partir do intermediário **747** de acordo com o procedimento usado para converter o intermediário **93a** no



intermediário **94** (**Protocolo XVII**)

[00816]  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, DMSO- $d_6$ ) : 10,30 (s, 1H), 9,70 (m, 1), 7,57 (dd, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,00 (t, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,48 (d, 3H)

[00817] IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3300, 1700, 1672



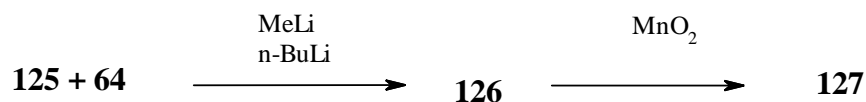
**748**

Reações de acoplamento que produzem compostos da invenção

PROTOCOLO XX : PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE FÓRMULA

(I) EM QUE X REPRESENTA -C(=O)

[00818] Compostos de fórmula (I) em que X representa -C(=O) podem ser preparados por reação de acoplamento por meio de uma permuta de halogênio-metal de acordo com o exemplo da síntese do intermediário **127** :



**Intermediário 126:**

**terc-Butil-(1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)(hidróxi)metil]-3,5-difluorofenil}-etil)-carbamato**

[00819] A uma solução do intermediário **64** (3 g, 8,92 mmoles) em 36 mL de THF previamente resfriada a  $-78^\circ\text{C}$  são adicionados 5,5 mL (8,8 mmoles) de uma solução de MeLi a 1,6N em pentano, uma



temperatura interna abaixo de  $-75^{\circ}\text{C}$  sendo mantida. Depois de 15 minutos de contato, 3,54 mL (8,8 mmoles) de uma solução a 2,5 N de *n*-BuLi em hexano são adicionados, a temperatura interna sendo mantida abaixo de  $-75^{\circ}\text{C}$ . Depois de uma hora de contato, uma solução do intermediário **125** (1,9 g, 9,83 mmoles) em 80 mL de THF é adicionada, a temperatura sendo mantida abaixo de  $-75^{\circ}\text{C}$ . A mistura é agitada a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora, e em seguida uma solução de THF com 20% de água é adicionada à mistura. Depois do retorno à temperatura ambiente, a mistura é decantada na presença de acetato de etila e de uma solução de NaCl saturada. A fase orgânica é secada em  $\text{MgSO}_4$ . A evaporação sob pressão reduzida produz um óleo, que é purificado em sílica-gel (eluante AcOEt/cloreto de metileno 10/90). O intermediário **126** (2,05 g) é obtido na forma de um sólido amorfo incolor.

[00820]  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8,17-8,14 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,38 (amplo d, 1H), 7,18 (amplo d, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,52 (amplo s, 1H), 6,34 (amplo s, 1H), 4,57 (m, 1H), 1,41 (t, 3H), 1,24 (d, 3H), 4,49 (quad, 2H), 1,34-1,15 (2 amplo s, 9H)

[00821]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 3312, 1685, 1161, 1009, 855-804-757

**Intermediário 127 :**

**terc-Butil-(1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-difluor-fenil}-etil)-carbamato**

[00822] Uma solução do intermediário **126** (2,05 g, 4,47 mmoles) em 490 mL de cloreto de metileno é tratada com 7,4 g (85 mmoles) de  $\text{MnO}_2$ , e a mistura é agitada durante 20 horas. A mistura é filtrada em Celite®, e o Celite® é enxaguado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , e em seguida com AcOEt. A evaporação sob pressão reduzida produz 1,85 g do intermediário **127** na forma de um sólido branco, que pode ser usado sem tratamento adicional na etapa seguinte ou pode ser purificado em sílica (eluante AcOEt/cloreto de metileno 5/95).



[00823] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,1-8,2 (dd, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,3-1,45 (d e s, 12H)

[00824] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3362-3309, 1675, 1523, 1255-1160, 856-811-788-752

[00825] Esta sequência foi usada para preparar a seguintes intermediários:

**Intermediário 7 :**

**terc-Butil-{1-[4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)fenil]etil}carbamato**

[00826] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **5** e **3**

[00827] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,45 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,75 (m, 4H), 7,50 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

[00828] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1697, 1654

**Intermediário 15 :**

**terc-Butil-{(1*R*)-1-[4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)-3-metilfenil]etil}carbamato**

[00829] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **13** e **3** :

[00830] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,46 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,32 (amplo s, 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)

[00831] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3359, 1680, 1656

**Intermediário 34 :**

**terc-Butil-[5-(isoquinolin-5-ilcarbonil)-6-metil-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il]-carbamato**

[00832] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **32** e **3**



[00833] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,45 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10-6,90 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 2,90-2,60 (2m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,40 (s, 9H)

**Intermediário 42 :**

**terc-Butil-[5-(isoquinolin-5-ilcarbonil)-6-metil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il]-carbamato**

[00834] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **40** e **3** :

[00835] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,45 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,52 (amplo d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,71 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,35 (t, 3H)

**Intermediário 51 :**

**terc-Butil-{1-[3,5-diflúor-4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)fenil]etil}carbamato**

[00836] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **64** e **3** :

[00837] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,50 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (d, 3H)

[00838] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3360, 1684, 1667, 1634, 1248-1167, 862-824-761

**Intermediário 60c :**

**terc-Butil-{1-[3-flúor-4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)-5-metilfenil]etil}carbamato**

[00839] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento da carbamato do intermediário **60b** e **3** :

[00840] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,40 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,20 (d,



1H), 7,10 (dd, 1H), 4,70 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,40 (amplo s, 9H), 1,35 (d, 3H)

[00841] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3500-3080, 1695, 1664, 1619, 1516, 1164, 837-680

**Intermediário 75 :**

**terc-Butil-{1-[3-cloro-4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)fenil]etil}carbamato**

[00842] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **73** e **3**

[00843] <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,40 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (amplo s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 4,70 (quint, 1H), 1,40 (m, 12H)

[00844] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3500-3060, 1695, 1664, 1600, 1510, 1163, 834-647

**Intermediário 89 :**

**terc-Butil-[5-(isoquinolin-5-ilcarbonil)-6-metóxi-1-metil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il]carbamato**

[00845] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **87** e **3**

[00846] <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,40 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,30 (amplo d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,80 (amplo d, 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)

[00847] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3390-3240, 1702, 1654

**Intermediário 114 :**

**terc-Butil-{1-[3-flúor-4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)-2-metilfenil]etil}carbamato**

[00848] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **112** e **3**

[00849] <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,50 (s, 1H), 8,60 (d, 1H),



8,40 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

[00850] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3360, 1680, 1655, 1615, 1525

**Intermediário 122 :**

**terc-Butil-{1-[8-(isoquinolin-5-ilcarbonil)-2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-5-il]etil}-carbamato**

[00851] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **120** e **3**

[00852] <sup>1</sup>H RMN (400/500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,40 (1H), 8,60 (1H), 8,35 (1H), 8,30 (1H), 7,92 (1H), 7,75 (1H), 7,45 (1H), 7,05-7,00 (2H), 4,95 (1H), 4,28-4,00 (4H), 1,40 (9H), 1,30 (3H)

[00853] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3358, 1677, 1246-1161-1058, 833-787-760

**Intermediário 137 :**

**terc-Butil-{1-[3-cloro-5-flúor-4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)fenil]etil}carbamato**

[00854] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **135** e **3**

[00855] <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,50 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 1,40 (amplo s, 9H), 1,38 (d, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,38 (d, 3H)

[00856] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3400, 1675, 1615-1569, 1245-1164, 837-761

**Intermediário 160 :**

**terc-Butil-{2-[3,5-diflúor-4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)fenil]propan-2-il}carbamato**

[00857] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **158** e **3**

[00858] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,50 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,05 (amplo d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (amplo



s, 1H), 7,20 (d, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,35 (amplo s, 9H)

[00859] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3256, 3206, 1708, 1663, 1633

**Intermediário 165 :**

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

[00860] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **146** e **125**

[00861] <sup>1</sup>H RMN (400/500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (amplo d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,55 (amplo d, 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)

[00862] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3300, 1677, 1260

**Intermediário 170 :**

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

[00863] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **145** e **125**

[00864] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (d, 3H)

[00865] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3363, 1681

**Intermediário 172 :**

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

[00866] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **158** e **125**

[00867] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20-8,10 (dd, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (d, 2H), 4,55 (q, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (amplo s, 9H)

[00868] IR (cm<sup>-1</sup>) : 1712, 1682, 1670



**Intermediário 176 :****terc-Butil-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-difluorobenzil}carbamato**

[00869] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **174** e **125**

[00870] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,54 (dt, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,14 (amplo d, 1H), 8,05 (amplo d, 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 (amplo s, 9H)

[00871] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3327, 1673, 1251-1160, 1040

**Intermediário 178 :****terc-Butil-(1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3-flúor-2-metilfenil}-etil)-carbamato**

[00872] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **112** e **125**

[00873] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (dt, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,55 (q, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

[00874] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3340, 1703, 1660.

**Intermediário 180 :****terc-Butil-(1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3-fluorofenil}etil)carbamato**

[00875] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **40** e **125**

[00876] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,47 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (t e m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (amplo d, 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)

[00877] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3344, 1681, 1655



**Intermediário 189 :****terc-Butil-{2-[3-cloro-4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)fenil]propan-2-il}carbamato**

[00878] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **187** e **3**

[00879] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,48 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,44 (amplo d, 1H), 7,83 (amplo d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48 (amplo s, 1H), 7,46 (amplo d, 1H), 7,37 (amplo s, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,35 (amplo s, 9H)

[00880] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3265, 1707-1657

**Intermediário 202 :****terc-Butil-[(1*R*)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3-flúor-2-metilfenil}-etil]-carbamato**

[00881] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **200** e **125**

[00882] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,44 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,47 (t, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

[00883] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3366, 1681, 1670, 1615-1572, 1291-1265-1251-1167, 808-781-755

**Intermediário 213 :****terc-Butil-(1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}etil)metil-carbamato**

[00884] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **211** e **125**

[00885] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 5,30 (m, 1H), 4,59 (quad, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,52 (d, 3H), 1,49 (t, 3H), 1,43 (s, 9H)

[00886] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1673, 1632, 1615



**Intermediário 219 :****terc-Butil-[(1S)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3-flúor-2-metilfenil}-etil]-carbamato**

[00887] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **217** e **125**

[00888] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,44 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,87 (dl, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,62 (dl, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,56 (quad, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,37 (amplo s, 9H), 1,29 (d, 3H)

[00889] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3362, 1738, 1681-1666, 1527, 1291-1165

**Intermediário 227 :****terc-Butil-[(1S)-5-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il]-carbamato**

[00890] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **615b** e **125**

[00891] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)

[00892] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3330, 1708-1694, 1656, 1266-1244, 810-756

**Intermediário 247 :****terc-Butil-(1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3-flúor-2-metoxifenil}-etil)-carbamato**

[00893] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **245** e **125**

[00894] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

[00895] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3341, 1702, 1666



**Intermediário 257 :****terc-Butil-(1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-2,3-dimetilfenil}etil)-carbamato**

[00896] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **255** e **125**

[00897] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 2,30 (2s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,25 (d, 3H)

[00898] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3346, 1701, 1659

**Intermediário 273 :****terc-Butil-[(1*R*)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3-metilfenil}etil]-carbamato**

[00899] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **13** e **125**

[00900] **<sup>1</sup>H RMN** (300/400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,42 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (dl, 1H), 7,30 (amplo s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,18 (amplo d, 1H), 4,65 (quint, 1H), 4,55 (quad, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (amplo s, 9H), 1,32 (d, 3H)

[00901] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3336, 1697, 1657

**Intermediário 312 :****terc-Butil-(1-{2-etóxi-4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3-fluorofenil}etil)-carbamato**

[00902] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **310** e **125**

[00903] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 4,05 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (d, 3H), 1,30 (d, 3H)

[00904] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3348, 1710, 1661



**Intermediário 315 :****terc-Butil-[(1*S*)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3-metilfenil}etil]-carbamato**

[00905] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **313** e **125**

[00906] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

[00907] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3392-3355, 1685, 1649

**Intermediário 351 :****terc-Butil-[(1*R*)-1-{8-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-2,3-di-hidro-1,4-benzo-dioxin-5-il}-etil]-carbamato**

[00908] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **349b** e **125**

[00909] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)

[00910] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3346, 1703, 1656, 1614

**Intermediário 373 :****terc-Butil-[(1*S*)-1-{8-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-2,3-di-hidro-1,4-benzo-dioxin-5-il}-etil]-carbamato**

[00911] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **371** e **125**

[00912] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,41 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,26 (d, 3H)

[00913] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3346, 1703, 1656, 1614



**Intermediário 391 :****terc-Butil-[(1*S*)-1-{8-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-2,3-di-hidro-1,4-benzo-dioxin-5-il}-etil]-carbamato**

[00914] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **13** e **294**

[00915] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,36 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (amplo d, 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 (amplo s, 9H), 1,32 (d, 3H)

[00916] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3350, 1677, 1658

**Intermediário 408 :****terc-Butil-[(1*S*)-1-{4-[(1-etóxi-4-metilisoquinolin-5-il)carbonil]-3-metilfenil}-etil]-carbamato**

[00917] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **313** e **301**

[00918] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,40 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,50 (quad, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,35 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)

[00919] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3410, 1700, 1662

**Intermediário 462 :****terc-Butil-[(1*R*)-1-{4-[(1-etóxi-4-metilisoquinolin-5-il)carbonil]-3-metilfenil}-etil]-carbamato**

[00920] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **13** e **302**

[00921] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,40 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,50 (quad, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,35 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)

[00922] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3335, 1698, 1662



**Intermediário 542 :****terc-Butil-[(1*R*)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3-flúor-5-metoxifenil}-etil]-carbamato**

[00923] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **540** e **125**

[00924] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,5 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 3,7 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,4 (s, 9H), 1,35 (d, 3H).

[00925] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3389, 1680, 1168

**Intermediário 591 :****terc-Butil-{1-[4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)fenil]etil}carbamato**

[00926] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **589** e **3**

[00927] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,45 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,75 (m, 4H), 7,50 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

[00928] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1697, 1654

**Intermediário 596 :****terc-Butil-{(1*S*)-1-[4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)fenil]etil}carbamato**

[00929] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **594** e **3**

[00930] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,45 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,75 (m, 4H), 7,50 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

[00931] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1697, 1654

**Intermediário 603 :****terc-Butil-{2-[4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)fenil]propan-2-il}carbamato**

[00932] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do



acoplamento de **601** e **3**

[00933] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,50 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,90 (amplo d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,75-7,5 (dd, 4H), 7,30 (m, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,30 (m, 9H)

[00934] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1697, 1654

[00935] **LCMS [M+H]<sup>+</sup>** = 391

**Intermediário 610 :**

**terc-Butil-{1-[4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)fenil]ciclobutil}carbamato**

[00936] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **608** e **3**

[00937] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,50 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,9-7,7 (m, 4H), 7,8-7,5 (dd, 4H), 2,40 (m, 4H), 2,05-1,8 (m, 2H), 1,30 (m, 9H)

[00938] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1697, 1654

[00939] **LCMS [M+H]<sup>+</sup>** = 403

**Intermediário 617 :**

**terc-Butil-[(1*R*)-5-(isoquinolin-5-ilcarbonil)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il]carbamato**

[00940] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **615a** e **3**

[00941] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,50 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (d e s, 2H), 7,35 (amplo t, 1H), 5,05 (m, 1H), 2,9-2,8 (m, 2H), 2,4-1,85 (m, 2H), 1,45 (s, 9H)

[00942] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3300, 1692-1654

[00943] **Pureza ótica** (coluna OJ-H, eluante : álcool n-propílico/heptano/dietilamina : 10/90/0,1, detecção 270 nm) : 99%.

**Intermediário 619 :**

**terc-Butil-[(1*S*)-5-(isoquinolin-5-ilcarbonil)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il]carbamato**



[00944] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **615b** e **3**

[00945] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)

[00946] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3300, 1692-1654

[00947] **Pureza ótica** (coluna OJ-H, eluante : álcool n-propílico/heptano/dietilamina 10/90/0,1, detecção 270 nm) : > 98%

**Intermediário 625 :**

**terc-Butil-{4-[4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-il}-carbamato**

[00948] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **623** e **3**

[00949] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,45 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,80 (d e t, 2H), 7,76/7,55 (2d, 4H), 7,40 (amplo s, 1H, NH), 3,70 (m, 4H), 2,2/1,9 (2m, 4H), 1,35 (amplo s, 9H)

[00950] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3300, 1708-1695, 1655

**Intermediário 635 :**

**terc-Butil-[5-(isoquinolin-5-ilcarbonil)-1-metil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il]-carbamato**

[00951] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **633** e **3**

[00952] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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 (amplo s, 1H, NH), 3,00-2,8 (m, 2H), 2,55-1,95 (2m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,30 (amplo s, 9H)

[00953] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3340-3230, 1700, 1653, 1616

**Intermediário 637 :**

**terc-Butil-((1S)-1-[4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)-3-metilfenil]etil)carbamato**



[00954] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **313** e **3**

[00955] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,46 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,32 (amplo s, 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)

**Intermediário 647 :**

**terc-Butil-[5-(isoquinolin-5-ilcarbonil)-6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il]-carbamato**

[00956] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **645** e **3**

[00957] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,30 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,10 (m, 1H, NH), 6,95 (s, 1H), 5,00 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,75-2,90 (2m, 2H), 2,40 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,45 (s, 9H)

[00958] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3400-3200, 1700, 1651

**Intermediário 686 :**

**terc-Butil-{1-[4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)-3-metoxifenil]etil}carbamato**

[00959] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **684** e **3**

[00960] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,40 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,70 (tl, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (d, 3H)

[00961] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3400-3150, 1702-1656, 1607, 1243, 1164, 1032, 832-760

**Intermediário 718 :**

**terc-Butil-(1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3-flúor-2-(2-metilpropóxi)-fenil}-etil)carbamato**



[00962] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento do intermediário de terc-butilcarbamato de **714** e **125**

[00963] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (t e 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 (amplo s, 9H), 1,30 (d, 3H), 0,98 (d, 6H)

[00964] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3354, 1704, 1662, 1264, 1161, 813, 759

**Intermediário 728 :**

**terc-Butil-(1-{2-(benzilóxi)-4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-5-fluorofenil}-etil)carbamato**

[00965] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **726** e **125**

[00966] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,46 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,90 (dl, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,66 (dl, 1H), 7,51 (dl, 1H, NH), 7,45-7,30 (m, 6H), 5,21 (dd, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,58 (quad, 2H), 1,48 (t, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,30 (d, 3H)

[00967] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3350, 1679, 1657, 1619

**Intermediário 757 :**

**terc-Butil-[(1*R*)-1-{4-[(8-cloroisoquinolin-5-il)carbonil]fenil}etil]carbamato**

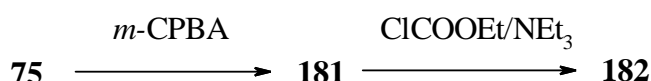
[00968] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **5** e **755**

[00969] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,70 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,53 (d, 1H, NH), 7,47 (d, 2H), 4,70 (quint, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,32 (d, 3H)

[00970] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3378, 1674, 1669, 1245, 1168, 1062, 836

**Intermediário 182 :**

[00971] Obtido em duas etapas a partir do intermediário **75**



**Intermediário 181 :**



**terc-Butil-(1-{3-cloro-4-[(2-oxidoisoquinolin-5-il)carbonil]fenil}etil)carbamato**

[00972] O intermediário **75**, tratado de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **123**, foi convertido em **181**.

**MS (DEI 70 eV) = 426,1**

**Intermediário 182 :**

**terc-Butil-(1-{3-cloro-4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]fenil}etil)carbamato**

[00973] A uma solução do intermediário **181** (1,1 g, 2,57 mmoles) em etanol (680 mL), em temperatura ambiente, são adicionados em sucessão cloroformiato de etila (0,9 mL) e em seguida, depois de 5 minutos, NEt<sub>3</sub> (1,9 mL). A mistura reacional é agitada durante 10 minutos em temperatura ambiente, e em seguida cloroformiato de etila (0,9 mL) é novamente adicionado. Depois de 10 minutos de agitação em temperatura ambiente, a mistura reacional é concentrada em vácuo. O resíduo é apreendido em água e extraído na presença de cloreto de metileno. A fase orgânica é secada em MgSO<sub>4</sub> e concentrada. Por cromatografia em sílica (eluante CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 100/0 a 90/10), o intermediário **182** é obtido (0,5 g).

[00974] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,50 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,55 (amplo s, 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)

[00975] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3336, 1694, 1668

[00976] Este procedimento foi aplicado para preparar o intermediário **191** obtido a partir do intermediário **189** :

**Intermediário 191 :**

**terc-Butil-(2-{3-cloro-4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]fenil}propan-2-il)-carbamato**

[00977] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,48 (d, 1H), 8,15 (d, 1H),

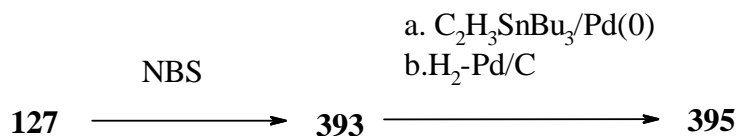


7,96 (d, 1H), 7,78 (amplo d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (amplo s, 1H), 7,45 (amplo d, 1H), 7,36 (amplo s, 1H), 4,57 (quad, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,46 (t, 3H), 1,35 (amplo s, 9H)

[00978] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3350, 1698, 1666, 1243-1159

**Intermediário 395 :**

[00979] Obtido em três etapas a partir do intermediário **127**



**Intermediário 393 :**

**terc-Butil-(1-{4-[(4-bromo-1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}-etil)-carbamato**

[00980] A uma solução do intermediário **127** (2,7 g, 5,9 mmoles) em DMF (65 mL) é adicionado *N*-bromossuccinimida (1 g, 6 mmoles). A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura é apreendida em AcOEt e água, e a fase orgânica é lavada com uma solução de NaCl aquosa saturada, secada em MgSO<sub>4</sub> e concentrada. Por cromatografia em sílica (eluante CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 100/0 a 95/5), o intermediário **393** é obtido na forma de um sólido amorfo (1,35 g).

[00981] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,43 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,52 (amplo d, 1H), 7,16 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,56 (quad, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,37 (amplo s, 9H), 1,30 (d, 3H)

[00982] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3346, 1708, 1678

**Intermediário 395 :**

**terc-Butil-(1-{4-[(1-etóxi-4-etilisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}-etil)-carbamato**

**Etapas 1 :**

[00983] A uma solução, desgaseificada com N<sub>2</sub>, do intermediário **393** (1,6 g) em DMF (33 mL) são adicionados vinil-tributil-estanho (0,89 mL) e Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (56 mg). A mistura é aquecida a 100°C durante 5 horas. Depois do retorno à temperatura ambiente, a mistura é



tratada com uma solução de KF aquosa a 10%, os sais são filtrados, e o filtrado é extraído com AcOEt. A fase orgânica é secada em  $\text{MgSO}_4$  e concentrada em vácuo. O produto esperado é obtido por cromatografia em sílica (eluante  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  100/0 a 90/10) na forma de um sólido amorfo (0,9 g).

[00984]  **$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  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 (amplo s, 9H), 1,30 (d, 3H)

[00985] **IR ( $\text{cm}^{-1}$ )** : 3344, 1710, 1673, 1631

#### Etapa 2 :

[00986] Uma solução do intermediário obtido na etapa 1 acima (0,94 g, 1,95 mmoles) em etanol (90 mL) é hidrogenada em pressão atmosférica de  $\text{H}_2$  e em temperatura ambiente na presença de 10% de Pd/C (0,2 g) durante 24 horas. Uma batelada recente de 10% de Pd/C é adicionada, e a mistura é hidrogenada em um adicional de 24 horas, o catalisador é em seguida filtrado, e o filtrado é concentrado em vácuo. Por cromatografia em sílica (eluante  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ciclo-hexano}$  20/80 a 100/0 em seguida  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  95/5), intermediário **395** é obtido na forma de um sólido amorfo (0,5 g).

[00987]  **$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8,45 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,50 (amplo d, 1H), 7,20 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 2,65 (quad, 2H), 1,50 (t, 3H), 1,35 (amplo s, 9H), 1,32 (d, 3H), 1,20 (t, 3H)

[00988] **IR ( $\text{cm}^{-1}$ )** : 3340, 1678

[00989] Intermediário **433** foi obtido por cloração (com *N*-clorossucinimida) do intermediário **170** ou terc-Butil-(1-{4-[(4-cloro-1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}-etil)-carbamato.

#### Intermediário 433 :

**terc-Butil-(1-{4-[(4-cloro-1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-**



**difluorofenil}-etil)carbamato**

[00990] A uma solução de **170** (1 g, 2,19 mmoles) em CH<sub>3</sub>CN (30 mL) é adicionada *N*-clorossuccinimida (0,3 g, 2,3 mmoles). A mistura reacional é aquecida em refluxo durante 24 horas, e em seguida o solvente é evaporado em vácuo. O resíduo é apreendido em AcOEt e lavado com água, e a fase orgânica é secada em MgSO<sub>4</sub> e concentrada. Por cromatografia em sílica (eluante CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 98/2), intermediário **433** é obtido na forma de um sólido amorfo (0,6 g).

[00991] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,43 (dd, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,57 (quad, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,31 (d, 3H)

[00992] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3350, 1712-1680

**Intermediário 434 :****terc-Butil-[(1S)-1-{4-[(4-cloro-1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-difluor-fenil}-etil]carbamato**

[00993] Obtido a partir de **165** de acordo com o protocolo descrito para a preparação do intermediário **433**.

[00994] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,43 (dd, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,57 (quad, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,31 (d, 3H)

[00995] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3500-3400, 1679-1632

**Intermediário 688 :****terc-Butil-{1-[3-hidróxi-4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)fenil]etil}carbamato**

[00996] Obtido em duas etapas, por tratamento do intermediário **686** com BBr<sub>3</sub> em cloreto de metileno, e tratamento do intermediário de fenol formado **687** na presença de Boc<sub>2</sub>O e NEt<sub>3</sub>.

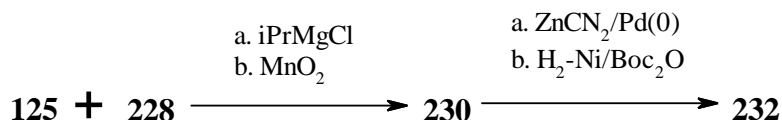
[00997] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,30, 9,50, 8,60, 8,40, 7,95, 7,90, 7,82, 7,50, 7,32, 6,97, 6,88, 4,62, 1,40, 1,35

[00998] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3330, 1699



LCMS [M+H]<sup>+</sup>= 392**Intermediário 230 :****(4-Bromo-2,5-difluorofenil)(isoquinolin-5-il)metanona**

[00999] Obtido por oxidação do intermediário **229** resultante a partir do acoplamento de **228** e **125** de acordo com o seguinte protocolo:

**Etapa 1 :**

[001000] 500 mg (1,83 mmoles) de 1,4-dibromo-2,5-difluorobenzeno **228** são dissolvidos em 10 mL de THF anidro. A mistura é resfriada a -50°C, sob argônio, e é adicionado gota a gota 1 mL (2 mmoles, 1,1 eq.) de uma solução a 2M em THF de cloreto de isopropilmagnésio. A temperatura é mantida entre -50°C e -40°C. A agitação é realizada durante 30 minutos a -50°C, e o progresso da reação é monitorado por HPLC (aproximadamente 75%). É em seguida adicionado, ainda a -50°C, uma solução de 0,37 g (1,83 mmoles, 1 eq.) de **125** em 3 mL de THF anidro. A temperatura é permitida aumentar para -10°C. O monitoramento da reação por HPLC mostra a formação de 68% do álcool desejado. A hidrólise é realizada com 15 mL de HCl a 1N. A extração com 25 mL de éter 3 vezes é realizada, e a fase orgânica é lavada com uma solução de NaCl aquosa saturada, secada em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada até a secura. O resíduo obtido cristaliza em diclorometano. O sólido é em seguida filtrado e secado para produzir 280 mg do produto esperado na forma de um sólido. Os líquidos de cristalização são evaporados até a secura e purificados por cromatografia *flash* em 40 g de sílica, eluante : gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt: 99-1 a 90-10 para produzir 200 mg do intermediário purificado.

[001001] <sup>1</sup>H RMN (400/500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,18 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 4,52 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H).



[001002] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1621

Etapas 2 :

[001003] A oxidação com MnO<sub>2</sub> do intermediário obtido acima produz o intermediário **230**:

[001004] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,50 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,70 (t, 1H), 4,58 (quad, 2H), 1,46 (t, 3H)

[001005] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3211, 1652

Intermediário 232 :

**terc-Butil-[3-flúor-4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)benzil]carbamato**

[001006] Obtido a partir de **230** de acordo com o seguinte protocolo:

Etapas 1 :

[001007] São dissolvidos em 2 ml de DMF anidrosa, desgaseificada com argônio, 220 mg (0,558 mmole) do intermediário **230**. São adicionados à solução, sob argônio, 11 mg (0,055 mmole, 0,1 eq.) de CuI, 92 mg (0,558 mmole, 1 eq.) de iodeto de potássio e 20 mg (0,11 mmole, 0,2 eq.) de fenantrolina. O todo é aquecido a 110°C durante 18h. O monitoramento por HPLC mostra 90% de conversão ao composto contendo iodo. São em seguida adicionados 36 mg (0,0558 mmole, 1 eq.) de cianeto de potássio, e o aquecimento é continuado a 110°C durante 3 horas. A conversão é incompleta e 20% de composto contendo iodo permanece. Um adicional de 5 mg (0,077 mmole, 0,13 eq.) de KCN são adicionados. O aquecimento é realizado em um adicional de 3 horas a 110°C. A mistura reacional é resfriada e hidrolisada em 10 mL de água. A mistura é filtrada, e o sólido é enxaguado 3 vezes com água. É em seguida adicionado ao filtrado uma solução de amônia aquosa a 5% e acetato de etila. Um sólido precipita-se. É filtrado e lavado com acetato de etila e água. A fase de acetato de etila é decantada e lavada com água, e em seguida com uma solução de NaCl aquosa saturada. A fase orgânica é em seguida secada em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada para



produzir 170 mg de um resíduo, que é purificado por cromatografia *flash* em 12 g de sílica, eluante = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100% para produzir 100 mg do intermediário esperado.

[001008] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,95 (dd, 1H), 7,70 (m, 1H), 4,60 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H)

[001009] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 2244, 1663

#### Etapas 2 :

[001010] A redução do intermediário obtido na etapa 1 de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **223** produz o intermediário **232**

[001011] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,49 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 4,22 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 9H)

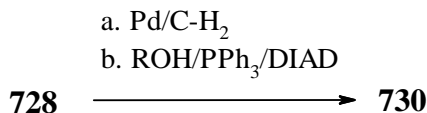
[001012] **<sup>19</sup>F RMN**: -123, -117

[001013] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3351, 1676-1662.

#### Intermediário 730 :

**terc-Butil-(1-{2-[2-(dimetilamino)etóxi]-4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-5-fluorofenil}etil)carbamato**

[001014] Intermediário **730** foi obtido em duas etapas a partir de **728** :



#### Etapas 1 :

[001015] Intermediário **728** ou terc-Butil-(1-{2-(benzilóxi)-4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-5-fluorofenil}etil)carbamato foi convertido no composto fenólico correspondente de acordo com as condições descrito para obter o composto **553** (intermediário de **555**).

#### Etapas 2 :

[001016] O intermediário fenólico obtido acima (1 g, 2,2 mmoles) é

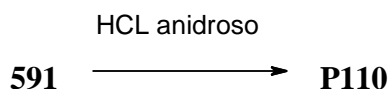


dissolvido em THF e, na presença de dimetil-etanol-amina comercial (0,22 mL), é tratado com tri-fenilfosfina (0,87 g, 3,3 mmoles) e diisopropil azodicarboxilato (0,65 mL, 3,3 mmoles). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3 dias. Depois da concentração em vácuo, o resíduo é cromatografado em sílica (eluante: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 90/10), e o sólido obtido é recristalizado a partir de metanol. O intermediário **730** é obtido na forma de um sólido (0,36 g).

[001017] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,55 (d, 1H, NH), 7,30 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,00 (quint, 1H), 4,60 (quad, 2H), 4,10 (t, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,50 (t, 3H), 1,40 (amplo s, 9H), 1,30 (d, 3H)

[001018] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3410, 1679, 1630, 1533, 1166

[001019] Os intermediários de cetona obtidos pelo protocolo **XX** foram deprotegidos em um meio ácido para produzir os produtos finais, tal como no exemplo de produto **P110**:



### **Produto P110 :**

#### **Cloridrato de [4-(1-aminoetil)fenil](isoquinolin-5-il)metanona**

[001020] A uma solução do intermediário **591** (2,9 g, 7,7 mmoles) em Et<sub>2</sub>O (60 mL) é adicionada uma solução de HCl a 2N em éter (30 mL). A suspensão resultante é agitada em temperatura ambiente durante 4 dias. O precipitado coletado em uma frita é secado em vácuo, e o produto **P110** é obtido na forma de um sólido branco (2,05 g).

[001021] Os intermediários de 1-etoxiisoquinolin-5-il cetona foram em seguida deprotegidos de acordo com um dos dois exemplos descritos abaixo para **P17** e **P68**:

### **Produto P17 :**

#### **Cloridrato de [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](1-hidroxiisoquinolin-5-il)metanona**

[001022] Uma mistura de 11,86 g (36 mmoles) do intermediário **127**



em 710 mL de HCl a 4N é aquecida a 80°C durante 48h. Depois do monitoramento por HPLC, a mistura é resfriada a 0°C, e o sólido é filtrado em uma frita, que produz 8,2 g do produto **P17** na forma de um sólido branco (1,1% de produto de desaminação).

**Produto P68 :**

**Metanossulfonato de 5-{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2-metilbenzoil}-3-metilisoquinolin-1(2*H*)-ona**

[001023] Uma solução do intermediário **391** (0,7 g, 1,58 mmoles) em uma mistura de 1,4-dioxano/água (14 mL/4 mL) e de ácido metanossulfônico (0,51 mmole) é aquecida a 80°C durante 24 horas. A mistura reacional é concentrada em vácuo, e o resíduo é apreendido em CH<sub>3</sub>CN. O sólido resultante é filtrado e secado em vácuo. Produto **P68** é obtido na forma de um sólido.

Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
<b>P1</b>	<b>7</b>	<p><b>Dicloridrato de {4-[(1<i>R</i>)-1-aminoetil]fenil}(isoquinolin-5-il)-metanona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,80 (s, 1H), 8,75 (m, 3H), 8,65 (2d, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,88 (t, 2H), 7,75 (d, 2H), 4,50 (m, 1H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3000-2000, 1650</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 277,1341, medido 277,1357</p> <p><b>Pureza ótica:</b> (coluna ADH 5µm 4,6x250mm, eluante : EtOH/trietilamina 1000/1, detecção : 265nm) : &gt; 99%. (ausência de <b>P111</b>)</p>
<b>P2</b>	<b>15</b>	<p><b>Cloridrato de {4-[(1<i>R</i>)-1-aminoetil]-2-metilfenil}(isoquinolin-5-il)metanona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,88 (s, 1H), 8,74 (m, 4H), 8,68 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,62 (amplo s, 1H), 7,48 (amplo d, 1H), 7,42 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,56 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3000-2000, 1654</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
		<p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 291,1497, medido 291,1525</p> <p><b>Pureza ótica</b>: (coluna ADH 5µm 4,6x250mm, eluante : EtOH/dietilamina 100/0,1, detecção : 270nm) : &gt; 99%. (ausência de <b>P121</b>)</p> <p>α<sub>D</sub> (589 nm) = 7 (c = 0,004 g/mL, MeOH) a 20°C</p>
<b>P4</b>	<b>34</b>	<p><b>Dicloridrato de (1-amino-6-metil-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)-(isoquinolin-5-il)metanona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,85 (s, 1H), 8,88-8,55 (3d, 3H), 8,75 (m, 3H), 8,00 (d e t, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,00-2,80 (2m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,50-2,02 (2m, 2H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3100-2200, 1657</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 303,1497, medido 303,1511</p>
<b>P5</b>	<b>42</b>	<p><b>Dicloridrato de [4-(1-aminoetil)-2-fluorofenil](isoquinolin-5-il)-metanona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,95 (s, 1H), 9,00 (amplo s, 3H), 8,80 (2dd, 2H), 8,62 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,72-7,58 (m, 2H), 7-6,50 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 1,60 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3000-2000, 1663</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 295,1247, medido 295,1249</p>
<b>P6</b>	<b>51</b>	<p><b>Dicloridrato de [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](isoquinolin-5-il)-metanona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,70 (s, 1H) 8,90 (d, 1H) 8,80 (d e m, 4H) 8,70 (d, 1H) 8,25 (d, 1H) 7,95 (t, 1H) 7,60 (d, 2H) 4,60 (sept, 1H) 1,60 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3280-2000, 1673</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 313,1152, medido 313,1167</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
P8	60c	<p><b>Dicloridrato de [4-(1-aminoetil)-2-flúor-6-metilfenil]-(isoquinolin-5-il)metanona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,90 (m, 1H), 9,10 (m, 1H), 8,80 (m, 4H), 8,70 (d, 2H), 8,60 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,50 (s e d, 2H), 4,50 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,60 (d, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3385-1900, 1660</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 309,1403, medido 309,1403</p>
P11	75	<p><b>Dicloridrato de [4-(1-aminoetil)-2-clorofenil](isoquinolin-5-il)-metanona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,90 (s e d e m, 5H), 8,80 (d, 1H), 8,70 (d, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,90 (amplo s, 1H), 7,70 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 1,60 (d, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3290-1910, 1663</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 310,0873, medido 310,0859</p>
P12	89	<p><b>Dicloridrato de (1-Amino-6-metóxi-1-metil-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)(isoquinolin-5-il)metanona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,60 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,65 (d, 1H), 8,44 (d, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,10-2,85 (m, 4H), 2,40-2,20 (m, 2H), 1,65 (s, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>): 2800-2056, 1654</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 333,1603, medido 333,1616</p>
P15	114	<p><b>Dicloridrato de [4-(1-aminoetil)-2-flúor-3-metilfenil]-(isoquinolin-5-il)metanona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,95 (s, 1H), 8,80 (m, 4H), 8,25 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,65 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3400-2200, 1668</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 309,1403, medido 309,1391</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
P16	122	<p><b>Dicloridrato de [8-(1-aminoetil)-2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-5-il]-(isoquinolin-5-il)metanona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,90 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,70 (m, 6H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3200-2400, 165</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 335,1396, medido 335,1392</p>
P17	127	<p><b>Cloridrato de [4-(1-Aminoetil)-2,6-difluorofenil](1-hidróxi-isoquinolin-5-il)metanona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,60 (amplo s, 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)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3000-2500, 1674</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 329,1102, medido 329,1102</p>
P18	137	<p><b>Dicloridrato de [4-(1-aminoetil)-2-cloro-6-fluorofenil]-(isoquinolin-5-il)metanona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,80 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,85 (amplo d, 4H), 8,20 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 4,55 (t, 1H), 1,60 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3100-2400, 1675</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClFN<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 329,0857, medido 329,0846</p>
P24	160	<p><b>Dicloridrato de [4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorofenil]-(isoquinolin-5-il)metanona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,84 (s, 1H), 9,10 (m, 4H), 8,94 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,64 (d, 2H), 1,71 (s, 6H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3200-2300, 1674.</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 327,1309, medido 327,129</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
P25	165	<p><b>Cloridrato de {4-[(1S)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(1-hidróxi-isoquinolin-5-il)metanona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (s, 1H), 8,90 (amplo s, 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)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3200-2300, 1673, 1631</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 329,1102, medido 329,1112</p> <p>Pureza ótica (SFC: Chiralpak ID 3μM 4,6x250 mm; eluante: CO<sub>2</sub>/ (isopropanol/dietilamina:100/0,5) : 65 / 35; detecção:255nm) :&gt;99%. (ausência de P26)</p>
P26	170	<p><b>Cloridrato de {4-[(1R)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(1-hidróxi-isoquinolin-5-il)metanona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (m, 1H), 8,80 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,55 (t e m, 3H), 7,40 (m, 2H), 4,55 (quad, 1H), 1,60 (d, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3500-3000, 2863, 1673</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 329,1102, medido 329,1119</p> <p>Pureza ótica (SFC: Chiralpak ID 3μM 4,6x250 mm; eluante: CO<sub>2</sub>/ (isopropanol/dietilamina:100/0,5) : 65 / 35; detecção: 255nm) :&gt;99%. (ausência de P25)</p> <p>[P26 na forma de metanossulfonato α<sub>D</sub> (589 nM) = +2,48 (c = 0,01 g/mL, MeOH) a 20°C</p>
P27	172	<p><b>Cloridrato de 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorobenzoil]-isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (m, 1H), 9,00 (m, 3H), 8,55 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,60 (t e d, 3H), 7,40 (m, 2H), 1,70 (amplo s, 6H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3400-2400, 1677, 1631</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 343,1258, medido 343,1271</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
P28	176	<p><b>Cloridrato de [4-(aminometil)-2,6-difluorofenil](1-hidróxi-isoquinolin-5-il)metanona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,67 (amplo s, 1H), 8,55 (amplo s, 3H), 8,54 (dd, 1H), 7,88 (amplo d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 4,16 (s, 2H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3250-1950, 1671</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 314,0867, medido 314,0865</p>
P29	178	<p><b>Cloridrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2-flúor-3-metilbenzoil]-isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,60 (m, 1H), 9,00-8,50 (m, 3H), 8,45 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,70-7,55 (2m, 3H), 7,30 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,65 (quad, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3300-2000, 1668, 1629</p> <p>MS (DEI 70 eV) : m/z medido para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 324,10</p>
P30	180	<p><b>Cloridrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2-fluorobenzoil]isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,56 (amplo s, 1H), 8,60 (amplo s, 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)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3200-2400, 1684-1659, 1625</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 311,1196, medido 311,1205</p>
P31	182	<p><b>Cloridrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2-clorobenzoil]isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,62 (amplo s, 1H), 8,58 (amplo s, 3H), 8,49 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,55 (t, 1H), 7,37 (amplo d 1H), 7,28 (d, 1H), 4,53 (quad, 1H), 1,56 (d, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3300-2500, 1661, 1631</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 327,0900, medido 327,0902</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
P32	191	<p><b>Cloridrato de 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2-clorobenzoil]-isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,63 (d, 1H), 8,82 (amplo s, 3H), 8,49 (d, 1H), 7,81 (amplo s, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,55 (t, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 1,69 (s, 6H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3500-2400, 1662-1651, 1623</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 341,1057, medido 341,1062</p>
P33	202	<p><b>Cloridrato de 5-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2-flúor-3-metilbenzoil}-isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,60 (d, 1H), 8,80-8,60 (m, 3H), 8,45 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,65-7,55 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,65 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3500-2000, 1650-1630</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 325,1352, medido 325,1354.</p> <p><b>Pureza ótica</b> (coluna ASH 5μM 4,6x250 mm; eluante: EtOH/heptano/dietilamina:70/30/0,1; detecção: 620nm) : &gt;99%. (ausência P36)</p>
P34	189	<p><b>Dicloridrato de [4-(2-aminopropan-2-il)-2-clorofenil](isoquinolin-5-il)metanona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,90 (s, 1H), 9,40-8,90 (m, 3H), 8,90 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,70 (amplo d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 1,70 (s 6H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3200-2000, 1662</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 325,1108, medido 325,1116</p>
P35	213	<p><b>Cloridrato de 5-{2,6-diflúor-4-[1-(metilamino)etil]benzoil}-isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,68 (s, 1H), 9,68 (amplo s, 2H), 8,54 (dd, 1H), 7,98 (amplo d, 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)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3250-3200, 1672-1668, 1632</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 343,1258, medido 343,1258</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
P36	219	<p><b>Cloridrato de 5-{4-[(1S)-1-aminoetil]-2-flúor-3-metilbenzoil}-isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,50 (d, 1H), 8,57 (amplo s, 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)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3500-2000, 1650-1630</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 325,1352, medido 325,1363.</p> <p>Pureza ótica (coluna ASH 5μM 4,6x250 mm; eluante: EtOH/heptano/dietilamina: 70/30/0,1; detecção: 620nm) : &gt;99%. (ausência P36)</p>
P37	223	<p><b>Cloridrato de 5-[4-(aminometil)-2-fluorobenzoil]isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,55 (d, 1H), 8,60 (m, 3H), 8,47 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,60-7,49 (m, 2H), 7,58 (t, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,15 (s, 2H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 2970, 1680-1655, 1622</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 297,1093, medido 297,1024</p>
P39	227	<p><b>Cloridrato de 5-[[[(1S)-1-amino-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il]-carbonil]isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,50 (s, 1H), 8,55 (amplo s, 3H), 8,40 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,40 (m, 1H), 4,78 (t, 1H), 3,10-2,90 (m, 2H), 2,50-2,00 (m, 2H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3300-2400, 1687-1665</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 305,1290, medido 305,1311.</p> <p>Pureza ótica (coluna ASH 5μM 4,6x250 mm; eluante: heptano/propanol/dietilamina:70/30/0,1; detecção: 270nm) : &gt;99%.</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
P40	232	<p><b>Cloridrato de 5-[4-(aminometil)-2,5-difluorobenzoil]isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,60 (s, 1H), 8,60 (amplo s, 3H), 8,49 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,15 (s, 2H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3200-2400, 1689-1658</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 315,0945, medido 315,0934</p>
P42	247	<p><b>Cloridrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2-flúor-3-metoxibenzoil]-isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12,60 (s, 1H), 8,65 (amplo s, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,65 (q, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3359-2437, 1690, 1656</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 341,1031, medido 341,1318</p>
P43	257	<p><b>Cloridrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2,3-dimetilbenzoil]isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,58 (amplo d, 1H), 8,57 (m, 3H), 8,46 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,71 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,51 (d, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3300-2400, 1642, 1626</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 321,1603, medido 321,1594</p>
P47	273	<p><b>Cloridrato de 5-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2-metilbenzoil} isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,60-11,50 (m, 1H), 8,60-8,40 (m, 3H), 8,45 (m, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,45 (quad, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3500, 3300-1950, 1685, 1653</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 307,1441, medido 307,1455</p> <p>m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> [M+H-NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 290,1176, medido 290,1175</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
		<p><b>Pureza ótica:</b> (coluna AD 5µm 4,6x250mm, eluante : EtOH/heptano/dietilamina 40/60/0,1, detecção : 255nm) : &gt; 99%, (ausência de <b>P52</b>)</p> <p><math>\alpha_D</math> (589 nM) = 5,7 (c = 0,01 g/mL, MeOH) a 20°C</p>
<b>P51</b>	<b>312</b>	<p><b>Cloridrato de 5-[4-(1-aminoetil)-3-etóxi-2-fluorobenzoil]-isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : <math>\delta</math> 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)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3200-2300, 1667, 1626</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 355,1489, medido 355,1489</p>
<b>P52</b>	<b>315</b>	<p><b>Cloridrato de 5-{4-[(1S)-1-aminoetil]-2-metilbenzoil}isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : <math>\delta</math> 11,60-11,50 (m, 1H), 8,60-8,40 (m, 3H), 8,45 (m, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,60-7,50 (2m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,45 (quad, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3200-2340, 1652, 1615</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 307,1447, medido 307,1455.</p> <p><b>Pureza ótica:</b> (coluna AD 5µm 4,6x250mm, eluante : EtOH/heptano/dietilamina 40/60/0,1, detecção : 255nm) : &gt; 99%. (ausência de <b>P47</b>)</p>
<b>P61</b>	<b>351</b>	<p><b>Cloridrato de 5-({8-[(1R)-1-aminoetil]-2,3-di-hidro-1,4-benzo-dioxin-5-il}carbonil)isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : <math>\delta</math> 11,50 (amplo s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,38 (amplo s, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,59 (quad, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 1,51 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3211, 3100-2500, 1669, 1219, 1076, 777</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 351,1345, medido 351,1341</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
		<p><b>Pureza ótica</b> (SFC: Chiralpak IA 3<math>\mu</math>M 4,6x250 mm; eluante: CO<sub>2</sub>/(etanol/butilamina:100/0,5) : 70 / 30; detecção: 260nm) :&gt;99%.</p> <p>(ausência de <b>P64</b>)</p> <p><math>\alpha_D</math> (589 nM) = -15,1 (c = 0,009 g/mL, MeOH) a 20°C</p>
<b>P64</b>	<b>373</b>	<p><b>Cloridrato de 5-({8-[(1S)-1-Aminoetil]-2,3-di-hidro-1,4-benzo-dioxin-5-il}carbonil)isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : <math>\delta</math> 11,52 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,36 (m, 3H), 7,73 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,29 (amplo d 1H), 7,16 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,58 (quad, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 1,51 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3221, 3200-2300, 1669</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 351,1345, medido 351,1353.</p> <p>m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 351,1345, medido 351,1353.</p> <p><b>Pureza ótica</b> (SFC: Chiralpak IA 3<math>\mu</math>M 4,6x250 mm; eluante: CO<sub>2</sub>/(etanol/butilamina:100/0,5) : 70 / 30; detecção: 260nm) :&gt;99%.</p> <p>(ausência de <b>P61</b>)</p> <p><math>\alpha_D</math> (589 nM) = 15,41 (c = 1, DMSO) a 20°C</p>
<b>P68</b>	<b>391</b>	<p><b>Metanossulfonato de 5-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2-metilbenzoil}-3-metil-isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : <math>\delta</math> 8,40 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (amplo s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 6,80 (amplo s, 1H), 4,50 (m, 1H), 2,40-2,20 (3s, 9H), 1,50 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3400-2450, 1684, 1637, 1600, 1550, 1315, 1239, 1149, 825-681</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 321,1603, medido 321,1591</p> <p>m/z teórico para C<sub>40</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [2M+H]<sup>+</sup> 641,3128, medido 641,3080</p> <p>m/z teórico para C<sub>40</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>4</sub> [2M+Na]<sup>+</sup> 663,2947, medido 663,2919</p> <p><b>Pureza ótica</b> (eletroforese capilar: CE padrão, tampão de fosfato/HS <math>\alpha</math>-ciclodextrina, detecção 210nm) : &gt;99%.</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
P74	408	<p><b>Cloridrato de 5-{4-[(1S)-1-aminoetil]-2-metilbenzoil}-4-metil-isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,62 (d, 1H), 8,61 (amplo s, 3H), 8,44 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,43 (quad, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,52 (d, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3200-2000, 1677, 1645</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 321,1603, medido 321,1579.</p> <p>m/z medido para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 320,20.</p> <p><b>Pureza ótica</b> (SFC: (S,S) Whelk 5μM 4,6x250 mm; eluante: CO<sub>2</sub>/(etanol/butilamina:100/0,5) : 75 / 25; detecção: 255nm) :&gt;99%.</p> <p>(ausência de P87)</p>
P87	462	<p><b>Cloridrato de 5-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2-metilbenzoil}-4-metil-isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,40 (amplo s, 1H), 8,45 (amplo s, 3H), 8,45 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,40 (2m, 2H), 7,06 (amplo s, 1H), 4,42 (quad, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3000-2500, 1677, 1645</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 321,1603, medido 321,1589,</p> <p><b>Pureza ótica</b> (SFC: (S,S) Whelk 5μM 4,6x250 mm; eluante: CO<sub>2</sub>/(etanol/butilamina:100/0,5) : 75 / 25; detecção: 255nm) :&gt;99%.</p> <p>(ausência de P74)</p>
P102	542	<p><b>Cloridrato de 5-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2-flúor-6-metóxi-benzoil}isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,63 (m, 1H), 8,80-8,50 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,49 (quad, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,57 (d, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3300-2000, 1674, 1648, 1617</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 341,1301, medido 341,1292.</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
P110	591	<p><b>Dicloridrato de [4-(1-aminoetil)fenil](isoquinolin-5-il)-metanona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,80 (s, 1H), 8,75 (m, 3H), 8,65 (2d, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 4,50 (m, 1H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3000-2500, 2051, 1665-1645, 1604, 819-746</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 277,1341, medido 277,1356</p> <p>m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O [M+H-NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 260,1075, medido 260,1078</p>
P111	596	<p><b>Dicloridrato de {4-[(1S)-1-aminoetil]fenil}(isoquinolin-5-il)-metanona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,80 (s, 1H), 8,75 (m, 3H), 8,65 (2d, 2H), 7,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 4,50 (m, 1H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3000-2000, 1650</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 277,1341, medido 277,1353</p> <p><b>Pureza ótica:</b> (coluna ADH 5µm 4,6x250mm, eluante : EtOH/ trietilamina 1000/1, detecção : 265nm) : &gt; 99%. (ausência de P1)</p>
P112	603	<p><b>Dicloridrato de [4-(2-aminopropan-2-il)fenil](isoquinolin-5-il)-metanona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,00 (s, 1H), 9,00 (m, 3H), 8,70 (m, 2H), 8,30-8,20 (2d, 2H), 8,05 (t, 1H), 7,85 (dd, 4H), 1,70 (s, 6H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 2800, 1651</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 291,1497, medido 291,1514</p>
P113	610	<p><b>Dicloridrato de [4-(1-aminociclobutil)fenil](isoquinolin-5-il)-metanona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,95 (s, 1H), 9,00 (m, 3H), 8,70 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,85-7,75 (dd, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,25-1,80 (m, 2H)</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
		<b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3000-2500, 1650 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 303,1497, medido 303,1528
<b>P114</b>	<b>617</b>	<b>Dicloridrato de [(1<i>R</i>)-1-amino-2,3-di-hidro-1<i>H</i>-inden-5-il](isoquinolin-5-il)metanona</b> <b><sup>1</sup>H RMN</b> (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 9,90 (s, 1H), 8,90 (amplo s, 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) <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 2484-2077, 2077-1955-1866, 1662-1651, 1607, 820-754 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 289,1341, medido 289,1348 <b>Pureza ótica</b> (eletroforese capilar: CE padrão, tampão de fosfato/HS α-ciclodextrina, detecção 210nm) : >99%. (ausência de <b>P115</b> )
<b>P115</b>	<b>619</b>	<b>Dicloridrato de [(1<i>S</i>)-1-amino-2,3-di-hidro-1<i>H</i>-inden-5-il](isoquinolin-5-il)metanona</b> <b><sup>1</sup>H RMN</b> (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 9,85 (s, 1H), 8,80 (amplo s, 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) <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 2725-2150, 2076, 1957, 1866, 1664, 1651, 1606-1590 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 289,1341, medido 289,1364 <b>Pureza ótica</b> (eletroforese capilar: CE padrão, tampão de fosfato/HS α-ciclodextrina, detecção 210nm) : >99%. (ausência de <b>P114</b> ) $\alpha_D$ (589 nM) = -12,83 (c = 0,013 g/mL, MeOH) a 20°C
<b>P116</b>	<b>625</b>	<b>Dicloridrato de [4-(4-aminotetra-hidro-2<i>H</i>-piran-4-il)fenil]-(isoquinolin-5-il)-metanona</b> <b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 9,80 (s, 1H), 8,95-8,75 (amplo m, 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) <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3700-3200, 3300-1800, 1659 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 333,1603, medido 333,2



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
P117	635	<p><b>Dicloridrato de (1-amino-1-metil-2,3-di-hidro-1<i>H</i>-inden-5-il)-(isoquinolin-5-il)metanona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,90 (s, 1H), 8,88 (amplo s, 3H), 8,68 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,63 (s, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3200-2000, 1659</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 303,1497, medido 303,1511</p>
P118	637	<p><b>Cloridrato de {4-[(1<i>S</i>)-1-aminoetil]-2-metilfenil}(isoquinolin-5-il)metanona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,88 (s, 1H), 8,74 (m, 4H), 8,68 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,62 (amplo s, 1H), 7,48 (amplo d, 1H), 7,42 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,56 (d, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3468, 3000-2000, 1657</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 291,1497, medido 291,1521</p> <p><b>Pureza ótica:</b> (coluna ADH 5µm 4,6x250mm, eluante : EtOH/dietilamina 100/0,1, detecção : 270nm) : &gt; 99%. (ausência de P2)</p>
P120	647	<p><b>Dicloridrato de (1-amino-6-metóxi-2,3-di-hidro-1<i>H</i>-inden-5-il)-(isoquinolin-5-il)metanona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,70 (amplo s, 1H), 8,90-8,60 (m, 3H), 8,65 (d, 1H), 8,60-8,50 (2m, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,10 (m, 1H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3600-3300, 3100-2000, 1647</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 319,1447, medido 319,1432</p>
P126	688	<p><b>Dicloridrato de [4-(1-aminoetil)-2-hidroxifenil](isoquinolin-5-il)-metanona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,03 (m, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,72 (m, 3H), 8,69 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,18 (d(fine), 1H), 7,14 (dd(fine), 1H), 4,41 (m, 1H), 1,53 (d, 3H)</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
		IR (cm <sup>-1</sup> ) : 3600-2000, 1630 HRMS (ESI) : m/z teórico para C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 293,1290, medido 293,1284
P132	718	Cloridrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2-flúor-3-(2-metilpropóxi)-benzoil]isoquinolin-1(2H)-ona <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 12,60 (s, 1H), 8,50 (s, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,70 (quad, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,55 (d, 3H), 1,00 (d, 6H). IR (cm <sup>-1</sup> ) : 3220-2450, 1664, 1628 HRMS (ESI) : m/z teórico para C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> 383,1771, medido 383,1760
P141	757	Dicloridrato de {4-[(1R)-1-aminoetil]fenil}(8-cloroisoquinolin-5-il)-1(2H)-ona <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 9,76 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,68 (amplo s, 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 <sup>-1</sup> ) : 3200-2000, 1655-1643 HRMS (ESI) : m/z teórico para C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 311,095, medido 311,093

[001024] Produtos **P9**, **P10**, **P22** e **P23** foram obtidos por separação dos produtos racêmicos correspondentes:

[001025] Produto **P6** na forma da base livre (3,4 g) foi cromatografado por cromatografia de alta pressão em um suporte quiral (coluna OD, eluante CH<sub>3</sub>CN, detecção : 255nm) para produzir, após a formação do sal, os produtos **P9** e **P10**.

Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
P9	P6	Dicloridrato de {4-[(1R)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}-(isoquinolin-5-il)metanona <sup>1</sup> H RMN (300MHz; DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 9,79 (s, 1H); 8,90 (d, 1H); 8,85 (amplo s, 3H); 8,80 (d, 1H); 8,70 (d, 1H); 8,27 (d, 1H);



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
		7,96 (t, 1H); 7,61 (d, 2H); 4,57 (m, 1H); 1,59 (d, 3H) <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3200-2200, 1668 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z calculado para C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O [M+H] <sup>+</sup> ; 313,1152 encontrado 313,1140 <b>Pureza ótica</b> : (coluna Kromasil Cellucoat 4,6x250mm, eluante : heptano/EtOH/dietilamina 70/30/0,1, detecção : 252nm) : > 99%. (ausência de <b>P10</b> ) $\alpha_D$ (589 nM) = 2,49 (c = 0,008 g/mL, MeOH) a 20°C
<b>P10</b>	<b>P6</b>	<b>Dicloridrato de {4-[(1S)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}-(isoquinolin-5-il)metanona</b> <b><sup>1</sup>H RMN</b> (300MHz; DMSO-d <sub>6</sub> ) : $\delta$ 9,79 (s, 1H); 8,90 (d, 1H); 8,85 (amplo s, 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) <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3200-2200, 1670 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z calculado para C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O [M+H] <sup>+</sup> ; 313,1152 encontrado 313,1141 <b>Pureza ótica</b> : (coluna Kromasil Cellucoat 4,6x250mm, eluante : heptano/EtOH/dietilamina 70/30/0,1, detecção : 252nm) : > 99%. (ausência de <b>P9</b> ) $\alpha_D$ (589 nM) = -2,2 (c = 0,008 g/mL, CHCl <sub>3</sub> ) a 20°C

[001026] Produto **P11** na forma da base livre (1,8 g) foi cromatografado por cromatografia de alta pressão em um suporte quiral (coluna AD, eluante MeOH, detecção : 295nm) para produzir, após a formação de sal, produtos **P22** e **P23**.

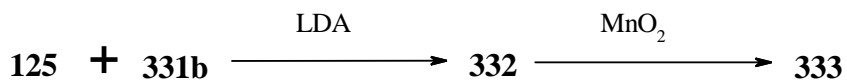
Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
<b>P22</b>	<b>P11</b>	<b>Dicloridrato de {4-[(1S)-1-aminoetil]-2-clorofenil}(isoquinolin-5-il)metanona</b> <b><sup>1</sup>H RMN</b> (400MHz; DMSO-d <sub>6</sub> ) : $\delta$ 9,90 (s, 1H); 9,90 (d e m, 4H); 8,80 (d, 1H); 8,70 (d, 2H); 8,10 (d, 1H); 8,00 (t, 1H); 7,90 (amplo s, 1H); 7,70 (m, 2H); 4,55 (m, 1H); 1,60 (d, 3H) <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3000-2500, 1661 <b>MS (DEI 70 eV)</b> : m/z medido para C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>1</sub> F <sub>1</sub> N <sub>2</sub> O 310,1



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
		<b>Pureza ótica:</b> (coluna ADH 5µm 4,6x250mm, eluante : EtOH/heptano/dietilamina 70/30/0,1, detecção : 235nm) : > 99%. (ausência de <b>P23</b> )
<b>P23</b>	<b>P11</b>	<b>Dicloridrato de {4-[(1<i>R</i>)-1-aminoetil]-2-clorofenil}(isoquinolin-5-il)metanona</b> <sup>1</sup> H RMN (400MHz; DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 9,90 (s, 1H); 9,90 (d e m, 4H); 8,80 (d, 1H); 8,70 (d, 2H); 8,10 (d, 1H); 8,00 (t, 1H); 7,90 (amplo s, 1H); 7,70 (m, 2H); 4,55 (m, 1H); 1,60 (d, 3H) IR (cm <sup>-1</sup> ) : 3000-2500, 1660 <b>MS (DEI 70 eV)</b> : m/z medido para C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>1</sub> F <sub>1</sub> N <sub>2</sub> O 310,1 <b>Pureza ótica:</b> (coluna ADH 5µm 4,6x250mm, eluante : EtOH/heptano/dietilamina 70/30/0,1, detecção : 235nm) : > 99%. (ausência de <b>P22</b> )

PROTOCOLO XXI: MÉTODO ALTERNATIVO PARA A PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) EM QUE X REPRESENTA -C(=O)

[001027] Compostos de fórmula (I) em que X representa -C(=O)- podem da mesma forma ser preparados por reação de acoplamento *via* ortometalação direcionada de acordo com o exemplo da síntese do intermediário **333** abaixo:



**Intermediário 332 :**

**terc-Butil-[(1*R*)-1-{3-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)(hidróxi)metil]-2,4-difluór-fenil}-etil]carbamato**

[001028] A uma solução do intermediário **331b** (35 g, 137 mmoles) em THF (700 mL), resfriada a -78°C sob uma atmosfera de nitrogênio, é adicionada uma solução a 2N de LDA em heptano/THF/etilbenzeno (170 mL, 342 mmoles), a temperatura sendo mantida abaixo de -75°C. A mistura reacional é agitada a -78°C durante 30 minutos, e em seguida uma solução do intermediário **125** (28,8 g, 143 mmoles) em



THF (330 mL) é adicionada no decorrer de 1 hora, a temperatura sendo mantida abaixo -75°C. A mistura reacional é agitada durante 30 minutos. A mistura reacional é hidrolisada com água, e em seguida permitida retornar à temperatura ambiente. O THF é removido sob pressão reduzida. A fase aquosa é extraída com 2 x 350 mL de AcOEt, e em seguida as fases orgânicas são combinadas e evaporadas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia *flash* em sílica (eluante = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt : 70/30). O intermediário **332** (56,3 g) é obtido na forma de um sólido amarelado.

[001029] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,15 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,11 (amplo s, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,53 (quad, 2H), 1,42 (t, 3H), 1,38-1,22 (m, 12H), 1,35 (d, 3H).

[001030] **<sup>19</sup>F RMN**: -119, -115

[001031] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3331, 1689, 1572, 1161

**Intermediário 333 :**

**terc-Butil-[(1*R*)-1-{3-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-2,4-difluorofenil}etil]-carbamato**

[001032] Intermediário **332** é convertido no intermediário **333** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **127 (Protocolo XX)**.

[001033] **<sup>1</sup>H RMN** (300/400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,65 (quad, 1H), 7,55 (amplo d, 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)

[001034] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3300, 1676, 1250

[001035] Esta sequência foi usada para preparar os seguintes intermediários:

**Intermediário 236 :**

***N*-{5-[(1-Etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-4,6-difluor-2,3-di-hidro-1*H*-**



**inden-1-il}-2-metilpropano-2-sulfinamida**

[001036] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **234 e 125**

[001037] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,53 (d, 1H), 8,19 (2d, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,01 (d, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,58 (quad, 1H), 2,96-2,78 (m, 2H), 2,50-2,05 (m, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,19 (s, 9H)

[001038] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3200, 1668

**Intermediário 262 :*****N*-{6-[(1-Etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-5,7-difluor-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il}-2-metilpropano-2-sulfinamida**

[001039] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **260 e 125**

[001040] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 3,20-2,90 (2m, 2H), 2,40-2,20 (2m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,05 (s, 9H)

[001041] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3215, 1738, 1670.

**Intermediário 271 :****terc-Butil-(1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-2,3-difluorofenil}etil)-carbamato**

[001042] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **269 e 125**

[001043] **<sup>1</sup>H RMN** (300/400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,47 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,70 (amplo d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 4,95 (quint, 1H), 4,55 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (amplo s, 9H), 1,35 (d, 3H)

[001044] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3345, 1671, 1523

**Intermediário 296 :****terc-Butil-[(1*R*)-1-{4-[(1-etóxi-3-metilisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-**



**diflúor-fenil}-etil]carbamato**

[001045] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **288** e **294**

[001046] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,50 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,55 (amplo d, 1H), 7,15 (amplo d, 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)

[001047] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3400, 1679, 1260

**Intermediário 305 :****terc-Butil-[(1*R*)-1-{4-[(1-etóxi-4-metilisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-diflúor-fenil}-etil]carbamato**

[001048] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **288** e **303**

[001049] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (t, 3H)

[001050] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3387, 1686, 1668

**Intermediário 319 :*****N*-{5-[(1-Etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-4,6-diflúor-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il}-2-metilpropano-2-sulfinamida**

[001051] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **317** e **125**

[001052] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,53 (d, 1H), 8,19 (2d, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,01 (d, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,58 (quad, 1H), 2,96-2,78 (m, 2H), 2,50-2,05 (m, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,19 (s, 9H)

[001053] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3200, 1734, 1668, 1033

**Intermediário 326 :****terc-Butil-[(1*S*)-1-{3,5-diflúor-4-[(4-metilisoquinolin-5-il)carbonil]-fenil}-etil]-carbamato**



[001054] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **324** e **321**

[001055]  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  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)

[001056]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 3392, 1685, 1635

**Intermediário 328 :**

**terc-Butil-[(1S)-1-{4-[(1-etóxi-4-metilisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-diflúor-fenil}-etil]carbamato**

[001057] Obtido a partir de **326** de acordo com o protocolo descrito para o **182**

[001058]  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,53 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (amplo d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,62 (amplo d, 1H), 7,30 (m, 2H), 4,81 (quint, 1H), 4,64 (quad, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,55 (t, 3H), 1,48 (amplo s, 9H), 1,41 (d, 3H)

[001059] **LCMS [M+H] $^{+}$**  = 471.

**Intermediário 336 :**

**N-[(1S)-1-{3-[(1-Etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-2,4-difluorofenil}etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida**

[001060] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **334** e **125**

[001061]  $^1\text{H RMN}$  (300/400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  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)

[001062]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 1669, 1048

**Intermediário 339 :**

**N-{5-[(1-Etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-4,6-diflúor-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il}-2-metilpropano-2-sulfinamida**

[001063] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **337** e **125**



[001064] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,60 (ddd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 4,90 (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)

[001065] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3240, 1667, 1633, 1605, 1568, 815, 758

**Intermediário 345 :**

**terc-Butil-{(1*R*)-6-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-5,7-diflúor-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il}carbamato**

[001066] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **343 e 125**

[001067] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,20 (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)

[001068] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3430, 1672, 1635, 1575, 1517, 1162

**Intermediário 348 :**

**terc-Butil-{(1*S*)-6-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-5,7-diflúor-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il}carbamato**

[001069] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **346 e 125**

[001070] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,20 (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)

[001071] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3430, 1673, 1636, 1575, 1517, 1162

**Intermediário 369 :**

**terc-Butil-(1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-diflúor-2-metoxifenil}-etil)carbamato**

[001072] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **367 e 125**



[001073] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,60 (quad, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)

[001074] **<sup>19</sup>F RMN**: -118, -129

[001075] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3390, 1682, 1675, 1517, 1162, 851-738

**Intermediário 375 :**

**terc-Butil-(1-{4-[(1-etóxi-3-metilisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-diflúor-2-metóxi-fenil}etil)carbamato**

[001076] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **367 e 294**

[001077] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,50 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,40 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)

[001078] **<sup>19</sup>F RMN**: -118, -129

[001079] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3400, 1679, 1665, 1616, 1571, 1520, 1148, 860-691

**Intermediário 380 :**

**terc-Butil-(2-{4-[(1-etóxi-4-metilisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}-propan-2-il)carbamato**

[001080] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **378 e 303**

[001081] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 4,55 (quad, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (amplo s, 9H)

[001082] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3310, 1718, 1688, 1627

**Intermediário 389 :**

**terc-Butil-[1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3-flúor-2-metoxifenil}-etil]-carbamato**

[001083] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do



acoplamento de **387** e **125**

[001084] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,46 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,57 (quad, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,29 (d, 3H)

[001085] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3354, 1703, 1660

**Intermediário 403 :**

***N*-[(1*R*)-1-{4-[(1-Etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-difluór-2-metoxifenil}-etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida**

[001086] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **401** e **125**

[001087] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 5,80 (d, 1H), 4,75 (quint, 1H), 4,60 (quad, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,15 (s, 9H)

[001088] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3245, 1668, 1617, 1569, 816, 757

**Intermediário 406 :**

***N*-[(1*S*)-1-{4-[(1-Etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-difluór-2-metoxifenil}-etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida**

[001089] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **404** e **125**

[001090] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 5,55 (d, 1H), 4,80 (quint, 1H), 4,60 (quad, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,50 (d, 3H), 1,15 (s, 9H)

[001091] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3230, 1668, 1617, 1569, 815, 757

**Intermediário 417 :**

**terc-Butil-{5-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-4,6-difluór-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il}carbamato**

[001092] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do



acoplamento de **415 e 125**

[001093] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (dd, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,00 (dd, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,60 (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)

[001094] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3385, 1680, 1662, 1569, 1511, 1162

**Intermediário 425 :**

**terc-Butil-{5-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-4,6-difluor-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il}carbamato**

[001095] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **423 e 125**

[001096] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (dd, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,00 (dd, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,60 (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)

[001097] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3385, 1680, 1662, 1569, 1510

**Intermediário 432 :**

**terc-Butil-(1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-2-etil-3,5-difluorofenil}-etil)-carbamato**

[001098] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **430 e 125**

[001099] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,54 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,57 (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)

[001100] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3358, 1677, 1631

**Intermediário 446 :**

**terc-Butil-(1-{6-(benzilóxi)-3-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-2,4-difluor-fenil}-etil)carbamato**

[001101] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do



acoplamento de **444 e 125**

[001102] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,50 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,0 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,6-7,3 (m, 5H), 7,05 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (m, 12H)

[001103] **<sup>19</sup>F RMN**: -112,5, -115,5

[001104] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3490, 1709

**Intermediário 467 :**

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

[001105] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **465 e 125**

[001106] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,54 (d, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,30 (amplo s, 1H), 7,22 (t, 1H), 4,58 (quad, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (m, 9H)

[001107] **<sup>19</sup>F RMN**: -117,2, -116,2

[001108] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3345, 1697, 1672

**Intermediário 480 :**

**N-(1-{3-[(1-Etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-2,4-difluorofenil}propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida**

[001109] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **478 e 125**

[001110] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,56 (d, 1H), 8,19 (2d, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,72 (2m, 2H), 7,31 (t, 1H), 5,50 (d, 1H), 4,59 (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)

[001111] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3197, 1670, 1264, 1050, 1018

**Intermediário 486 :**

**terc-Butil-2-{3-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-2,4-difluorofenil}pirrolidina-1-carboxilato**

[001112] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do



acoplamento de **484** e **125**

[001113] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (d, 1H), 8,17 (2d, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,61 (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)

[001114] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1694, 1674, 1159

[001115] **Pureza ótica** (SFC: coluna ID 3μM 4,6x250 mm; CO<sub>2</sub> / (isopropanol/n-butilamina:100/0,5) : 75 / 25; Detecção: 254nm) : > 99%.

**Intermediário 494 :**

**terc-Butil-[(1*R*)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}propil]-carbamato**

[001116] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **492** e **125**

[001117] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (amplo d, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,55 (m e quad, 3H), 1,7 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,4 (s, 9H), 0,9 (t, 3H)

**Intermediário 501 :**

**terc-Butil-(1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}-2-metil-propil)-carbamato**

[001118] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **499** e **125**

[001119] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,54 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,22 (m, 2H), 4,58 (quad, 2H), 4,39 (t, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,48 (t, 3H), 1,38 (amplo s, 9H), 0,9-0,79 (2d, 6H)

[001120] **<sup>19</sup>F RMN**: -113,1

[001121] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3354, 1678, 1633

**Intermediário 507 :**

**terc-Butil-(1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-difluor-**



**fenil}butil)-carbamato**

[001122] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **505** e **125**

[001123] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,45 (amplo d, 1H), 7,2 (amplo d, 2H), 4,6 (m, 1H), 4,58 (quad, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,4 (amplo s, 9H), 1,3 (m, 2H), 0,9 (t, 3H)

[001124] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3350, 1676, 1160

**Intermediário 512 :****terc-Butil-(1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}-3-metil-butyl)carbamato**

[001125] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **510** e **125**

[001126] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 1,65-1,45 (m, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,4 (s, 9H), 0,95 (2d, 6H)

[001127] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3380, 1681, 1673, 1663

**Intermediário 523 :****terc-Butil-2-{3-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-2,4-difluorofenil}pirrolidina-1-carboxilato**

[001128] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **521** e **125**

[001129] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,56 (d, 1H), 8,18 (2d, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,62 (quad, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,35-1,8 (2m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,5 (t, 3H), 1,29 (s, 9H)

[001130] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1682, 1667

[001131] **Pureza ótica** (SFC: coluna ID 3μM 4,6x250 mm; CO<sub>2</sub> / (isopropanol/n-butilamina:100/0,5) : 75 / 25; Detecção: 254nm) : > 99%.



**Intermediário 528 :*****N*-(1-{3-[(1-Etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-2-fluorofenil}etil)-2-metil-propano-2-sulfinamida**

[001132] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **526** e **125**

[001133] **<sup>1</sup>H RMN** (300/400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,50 (amplo d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,87 (amplo d, 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)

[001134] **<sup>19</sup>F RMN**: -118

[001135] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1663, 1051, 3203

**Intermediário 552 :*****terc*-Butil-(1-{2-(benzilóxi)-4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-diflúor-fenil}-etil)carbamato**

[001136] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **550** e **125**

[001137] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,56 (d, 1H), 8,2-8,16 (2d, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,11 (AB, 2H), 5,12 (m, 1H), 4,58 (quad, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,39 (amplo s, 12H), 1,27 (d, 3H)

[001138] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3358, 1679

**Intermediário 560 :*****terc*-Butil-(1-{3-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-2,4-diflúor-6-metil-fenil}-etil)-carbamato**

[001139] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **558** e **125**

[001140] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,53 (d, 1H), 8,19-8,12 (2d, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,88 (quint, 1H), 4,58 (quad, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,36 (d, 3H), 1,33-1,25 (2 amplo s, 9H)



[001141] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3340, 1705, 1670, 1258, 1162

**Intermediário 698 :**

**terc-Butil-[[4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil](3-metóxi-fenil)metil]carbamato**

[001142] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **696** e **125**

[001143] <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H), 5,95 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (amplo s, 9H)

[001144] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3342, 2980, 1675, 1632-1612, 1568, 1250, 1159

**Intermediário 704 :**

**terc-Butil-(2-ciclo-hexil-1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-diflúor-fenil}-etil)carbamato**

[001145] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **702** e **125**

[001146] <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,45 (dl, 1H, NH), 7,20 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,55 (quad., 2H), 1,85-0,90 (m, 13H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 9H)

[001147] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3359, 2924-2854, 1680-1634, 1616, 1526, 1252, 1164

**Intermediário 708 :**

**terc-Butil-(ciclo-hexilmetil)(1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-diflúor-fenil}etil)carbamato**

[001148] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **706** e **125**

[001149] <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,53 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,15 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,56 (quad., 2H), 3,10 (m, 2H), 1,75-0,75 (m, 11H), 1,58 (d, 3H), 1,45 (t,



3H), 1,30 (amplo s, 9H)

[001150] IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1674, 1632, 1254-1150, 957, 816, 757

**Intermediário 710 :**

**terc-Butil-(1-{4-[(1-etóxi-3-metilisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-difluór-fenil}-etil)carbamato**

[001151] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento do intermediário **278** e **294**

[001152]  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  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 (amplo s, 9H), 1,35 (d, 3H)

[001153] IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3349, 1672

**Intermediário 732 :**

**terc-Butil-(2-{4-[(1-etóxi-3-metilisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-difluór-fenil}propan-2-il)carbamato**

[001154] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **378** e **294**

[001155]  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  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 (amplo s, 9H)

[001156] IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3331, 1687, 1669

**Intermediário 734 :**

**terc-Butil-(1-{4-[(1-etóxi-3-metilisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-difluór-2-metóxi-fenil}etil)carbamato**

[001157] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **367** e **294**

[001158]  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  8,50 (d, 1H), 8,05 (s e d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,40 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)

[001159]  $^{19}\text{F RMN}$ : -118, -129



[001160] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3259, 1697-1663

**Intermediário 741 :**

**terc-Butil-[1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3-flúor-2-metoxifenil}-etil]-carbamato**

[001161] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **739** e **125**

[001162] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,50 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,55 (d, 1H, NH), 7,40 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 5,00 (quint., 1H), 4,60 (quad., 2H), 3,85 (s, 3H), 1,50 (t, 3H), 1,35 (m, 9H), 1,30 (d, 3H)

[001163] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3410, 1709, 1665, 1616, 1570, 1265, 1160, 813, 757

[001164] Intermediários **448**, **546**, **555**, **562** e **730** foram obtidos a partir dos intermediários preparados usando o protocolo de acoplamento **XXI** e descrito acima.

**Intermediário 546 :**

**terc-Butil-(1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-2-flúor-3-metoxifenil}-etil)-carbamato**

[001165] Intermediário **546** foi obtido por reação de substituição nucleofílica (MeONa/DMF) a partir do intermediário **271**: 4,8 g (10,5 mmoles) do intermediário **271** são dissolvidos em 150 mL de DMF sob uma corrente de nitrogênio. 1,5 g (27,75 mmoles, 2,6 eq.) de metóxido de sódio em pó são adicionados em uma única batelada. A agitação é realizada em temperatura ambiente durante a noite. O monitoramento por HPLC após 16h em temperatura ambiente mostra apenas 40% de produto formado. Um adicional de 1,5 g (27,75 mmoles, 2,6 eq.) de metóxido de sódio em pó é adicionado, e a agitação é realizada em um adicional de 6 horas. A mistura é hidrolisada por adição de água gelada. A extração é realizada com 250 mL de acetato de etila 3 vezes, e a fase orgânica é secada em MgSO<sub>4</sub>, e em seguida filtrada e



evaporada até a secura. 18 g de um óleo ainda contendo DMF são obtido. O resíduo é apreendido em 200 mL de água e extraído com 200 mL de éter 5 vezes. A fase orgânica é secada em  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e evaporada até a secura. São obtidos 4,89 g de um óleo laranja, que é purificado por cromatografia *flash* em sílica (eluante : gradiente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -AcOEt: 99-1 a 90-10) para produzir 1,55 g do intermediário **546** na forma de um merengue amarelo e 1,6 g de frações impuras.

[001166]  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  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)

[001167]  $^{19}\text{F RMN}$ : -137,1

[001168]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 3342, 1701, 1664

[001169] Intermediário **554** foi obtido a partir de **552** de acordo com os seguintes sequência:

#### **Intermediário 553 :**

**terc-Butil-(1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-difluór-2-hidróxi-fenil}-etil)carbamato**

[001170] Uma solução de **552** (6,7 g, 12 mmoles) em uma mistura de etanol/AcOEt (500 mL, 1/1) é hidrogenada em pressão atmosférica de  $\text{H}_2$  e a  $60^\circ\text{C}$  na presença de 10% de Pd/C (0,2 g) durante 7 horas. O catalisador é filtrado, e a concentração do filtrado produz o intermediário **553** na forma de um sólido (5,7 g).

[001171]  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  9,88 (amplo s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,19-8,13 (2d, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,47 (amplo d, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,03 (quint, 1H), 4,57 (quad, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,39 (amplo s e d, 12H), 1,29 (d, 3H)

[001172]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 3350, 3500-2600, 1675

#### **Intermediário 554 :**

**Trifluorometanossulfonato de 6-{1-[(terc-butoxicarbonil) amino]etil}-**



**3-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-2,4-difluorofenila**

[001173] Uma solução a 0°C de **553** (5,6 g, 11 mmoles) em piridina (45 mL) é tratado com anidrido trifílico (3,36 g, 11 mmoles). A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, e em seguida resfriada a 0°C novamente e tratada com anidrido trifílico (0,2 eq.) até que a conversão esteja completa. A piridina é evaporada em vácuo, e o resíduo é apreendido em água e AcOEt. A fase orgânica é lavada com uma solução de NaCl saturada, secada em MgSO<sub>4</sub>, e em seguida concentrada. Por cromatografia em sílica (eluante CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 100/0 a 95/5), o intermediário **554** é obtido na forma de um sólido (6,2 g).

[001174] <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,59 (d, 1H), 8,23-8,19 (2d, 2H), 8,17 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,71 (amplo d, 1H), 7,5 (d, 1H), 4,97 (quint, 1H), 4,57 (quad, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,4 (d, 3H), 1,38 (amplo s, 9H)

[001175] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3375, 1675

[001176] LCMS [M+H]<sup>+</sup>: 604

[001177] Intermediário **448** foi obtido em duas etapas a partir do intermediário **446** : intermediário **446** foi convertido em fenol **447** de acordo com o protocolo descrito para obter **553**. O fenol **447** foi tratado com iodeto de metila de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **93**.

**Intermediário 448:****terc-Butil-(1-{3-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-2,4-difluor-6-metóxi-fenil}-etil)carbamato**

[001178] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,50 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,97 (2m, 2H), 7,69 (tt, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,0-6,7 (amplo s, 1H), 5,1-4,9 (m, 1H), 4,57 (quad, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,4-1,3 (amplo s, 12H)

[001179] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3455, 1707, 1163



[001180] Intermediário **554** foi usado para preparar os intermediários **555 e 562**:

**Intermediário 555 :**

**terc-Butil-(1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-diflúor-2-metil-fenil}-etil)carbamato**

[001181] Uma mistura de **554** (1 g, 1,65 mmoles), trimetil-boroxina (0,42 g, 3,3 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,91 g, 6 mmoles) em 1,4-dioxano (15 mL) desgaseificada com N<sub>2</sub> durante 15 minutos é tratada com Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,38 g, 0,3 mmole). A mistura é aquecida em refluxo durante 1 hora. Depois do retorno à temperatura ambiente, o sólido é filtrado, e o filtrado é concentrado em vácuo. Por cromatografia em sílica (eluante CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 100/0 a 50/50), 0,7 g do intermediário **555** é obtido.

[001182] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,54 (d, 1H), 8,2-8,15 (2d, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,59 (amplo d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,9 (quint, 1H), 4,57 (quad, 2H), 2,22 (amplo s, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,38-1,26 (2 amplo s, 9H), 1,3 (d, 3H)

[001183] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3369, 1682-1672

[001184] LCMS [M+H]<sup>+</sup>: 470

[001185] Intermediário **562** foi obtido a partir do intermediário **554** de acordo com a sequência:

**Intermediário 561 :**

**terc-Butil-(1-{2-etenil-4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-diflúor-fenil}-etil)carbamato**

[001186] A uma solução, desgaseificada com N<sub>2</sub>, do intermediário **554** (1.g) em 1,4-dioxano (20 mL) são adicionados vinil-tributil-estanho (0,58 g) e Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (50 mg) e LiCl (0,2 g). A mistura é aquecida a 100°C durante 2 horas. Depois do retorno à temperatura ambiente, a mistura é tratada com uma solução de KF aquosa a 10%, os sais são filtrados, e o filtrado é extraído com AcOEt. A fase orgânica é secada em MgSO<sub>4</sub> e concentrada em vácuo. Por cromatografia em sílica



(eluante CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 100/0 a 90/5), intermediário **561** é obtido na forma de um sólido amorfo (0,7 g).

[001187] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,21-8,18 (2d, 2H), 8,09 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,62 (amplo d, 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 (2 amplo s, 9H), 1,3 (d, 3H)

[001188] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3367, 1683-1670

[001189] Tratamento do intermediário **561** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **395** produziu **562**.

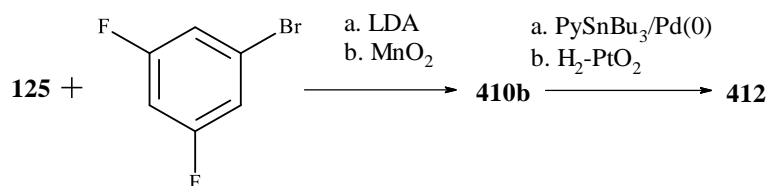
#### **Intermediário 562:**

**terc-Butil-(1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-2-etil-3,5-difluorofenil}-etil)-carbamato**

[001190] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,54 (d, 1H), 8,2-8,15 (2d, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,6 (amplo d, 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 (amplo s, 9H), 1,33 (d, 3H), 1,16 t, 3H)

[001191] **LCMS [M+H]<sup>+</sup>**: 484

[001192] Intermediário **412** foi obtido de acordo com o seguinte protocolo:



#### **Intermediário 410b :**

**(4-Bromo-2,6-difluorofenil)(1-etoxiisoquinolin-5-il)metanona**

[001193] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de 1-bromo-3,5-difluorobenzeno e **125**

[001194] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 4,60 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H)

[001195] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1668.

#### **Intermediário 412 :**



**[2,6-Difluór-4-(piperidin-2-il)fenil](1-etoxiisoquinolin-5-il)metanona****Etapas 1 :**

[001196] A uma solução, desgaseificada com nitrogênio, do intermediário **410b** (1,1 g) em DMF anidrosa (20 mL) são adicionados 2-(tributilstannil)-piridina (1 g, 2,7 mmoles) e Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (500 mg, 0,43 mmole). A mistura reacional é aquecida a 100°C durante 20 horas e é em seguida diluída com acetato de etila e água. A fase orgânica é decantada, lavada com água, secada em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia *flash* em sílica (eluante: gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt : 99-1 a 85-15). O intermediário esperado (700 mg) é obtido na forma de um sólido branco.

[001197] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,75 (dd, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,21 (dd, 2H), 8,18 (m, 2H), 8,04 (d, 2H), 7,99 (td, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 4,58 (quad, 2H), 1,46 (t, 3H)

[001198] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1668

**Etapas 2 :**

[001199] A uma solução do intermediário obtido acima (700 mg, 1,79 mmoles) em 45 mL de metanol é adicionado 0,4 mL de uma solução de HCl a 37% concentrada e 140 mg de PtO<sub>2</sub>. A mistura reacional é hidrogenada em temperatura ambiente e sob pressão atmosférica de H<sub>2</sub> durante 15 horas. O catalisador é filtrado, e o filtrado é concentrado em vácuo. O resíduo é suspenso em água e tratado com uma solução de hidróxido de sódio aquosa a 10N e extraída com acetato de etila. A fase orgânica é lavada com água, secada em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada em vácuo. O produto é purificado em Phase Strategy RP 15 μm, eluante: água-acetonitrila-ácido trifluoroacético. Depois da evaporação da acetonitrila, a fase aquosa é tornada básica por adição de hidróxido de sódio 10N e é em seguida extraída com acetato de etila. A fase orgânica é lavada com água, secada em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada em vácuo. O intermediário **412** (180 mg) é obtido na forma



de um óleo, que cristaliza em temperatura ambiente.

[001200] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,54 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,57 (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)

[001201] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1667

[001202] Produtos **P66** e **P134** foram obtidos a partir dos intermediários **380** e **732**, respectivamente, de acordo com o procedimento descrito para o produto **P68**.

[001203] Os outros intermediários de cetona obtidos pelo protocolo **XXI** foram deprotegidos em um meio ácido (HCl a 4N ou HCl a 2N em éter) para produzir os produtos finais, de acordo com os procedimentos descritos para os produtos **P17** e **P110**.

Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
<b>P41</b>	<b>236</b>	<p><b>Cloridrato de 5-[(1-amino-4,6-difluor-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)carbonil]isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,60 (s, 1H), 8,65 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (d e t, 2H), 7,40 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,12 (m, 1H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 1687-1671, 1629</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 341,1102, medido 341,1107</p>
<b>P44</b>	<b>262</b>	<p><b>Cloridrato de 5-[(3-amino-4,6-difluor-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)carbonil]isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 11,70 (s, 1H), 8,65 (amplo s, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,40 (2d, 2H), 7,30 (d, 1H), 4,90 (dd, 1H), 3,35-3,00 (2m, 2H), 2,55-2,20 (2m, 2H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3250-2480, 1687-1672</p> <p><b>HRMS (ESI)</b>: m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 341,1102, medido 341,1107</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
P46	271	<p><b>Cloridrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2,3-difluorobenzoil]isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,60 (m, 1H), 9,00-8,50 (m, 3H), 8,50 (amplo d, 1H), 7,85 (amplo d, 1H), 7,65 (amplo t, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,70 (quad, 1H), 1,6 (d, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3200-1950, 1671, 1632</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 329,1101, medido 329,1102</p>
P49	296	<p><b>Cloridrato de 5-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil}-3-metilisoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,80 (s, 1H), 8,75 (s, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,55 (quad, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3237-2450, 1687-1672, 1622</p> <p>HRMS (ESI): m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 343,1258, medido 343,1256</p>
P50	305	<p><b>Cloridrato de 5-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil}-4-metilisoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,60 (s, 1H), 8,75 (s, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,55 (quad, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3158, 3120-2432, 1676, 1633</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 343,1258, medido 343,1274</p>
P53	319	<p><b>Cloridrato de 5-[(1-amino-4,6-difluor-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)carbonil]isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,60 (s, 1H), 8,65 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,12 (m, 1H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3600-2600, 1687, 1633</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 341,1101, medido 341,1101</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
		<b>Pureza ótica</b> (SFC: coluna AD 3 $\mu$ M 4,6x250 mm; eluante: CO <sub>2</sub> / (isopropanol/dietilamina:100/0,5) : 70 / 30; detecção: 255nm) : >99%. (ausência de <b>P58</b> )
<b>P55</b>	<b>328</b>	<b>Cloridrato de 5-{4-[(1<i>S</i>)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil}-4-metilisoquinolin-1(2<i>H</i>)-ona</b> <b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : $\delta$ 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 (amplo s, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) <b><sup>19</sup>F RMN</b> : -108,2 <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3500-2500, 1680, 1632 <b>MS (DEI 70 eV)</b> : m/z 342,1
<b>P56</b>	<b>333</b>	<b>Cloridrato de 5-{3-[(1<i>R</i>)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil}-isoquinolin-1(2<i>H</i>)-ona</b> <b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 11,80 (amplo s, 1H), 8,80 (amplo s, 3H), 8,55 (d, 1H), 8,00 (d e dd, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (t e d, 3H), 4,62 (quad, 1H), 1,60 (d, 3H) <b><sup>19</sup>F RMN</b> : -112, -115 <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3450-2480, 1668, 1619, 1589, 1273-1237 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 329,1102, medido 329,1115 <b>Pureza ótica</b> (SFC: coluna ID 5 $\mu$ M 4,6x250 mm; eluante: CO <sub>2</sub> / (isopropanol/n-butilamina:100/0,5) : 75 / 25; detecção: 254nm) : >99%. (ausência de <b>P57</b> ) $\alpha_D$ (589 nM) = -3,09 (c = 0,0097 g/mL, DMSO) a 20°C
<b>P57</b>	<b>336</b>	<b>Cloridrato de 5-{3-[(1<i>S</i>)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil}-isoquinolin-1(2<i>H</i>)-ona</b> <b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : $\delta$ 11,80 (amplo s, 1H), 8,80 (amplo s, 3H), 8,60 (d, 1H), 8,00 (d e dd, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,50 (t e d, 3H), 4,68 (quad, 1H), 1,62 (d, 3H) <b><sup>19</sup>F RMN</b> : -111, -115 <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3450-2480, 1674, 1612, 1589, 1262-1222 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>18</sub> F <sub>2</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
		329,1102, medido 329,1105 <b>Pureza ótica</b> (SFC: coluna ID 5µM 4,6x250 mm; eluante: CO <sub>2</sub> / (isopropanol/n-butilamina:100/0,5) : 75 / 25; detecção:254nm) : >99%. (ausência de <b>P56</b> ) $\alpha_D$ (589 nM) = 3,43 (c = 1, DMSO) a 20°C
<b>P58</b>	<b>339</b>	<b>Cloridrato de 5-[(1-amino-4,6-difluór-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)carbonil]isoquinolin-1(2H)-ona</b> <b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : $\delta$ 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) <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3410-2390, 1675, 1632, 1600, 879-740 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 341,1101, medido 341,1104 <b>Pureza ótica</b> (SFC: coluna AD 3µM 4,6x250 mm; eluante: CO <sub>2</sub> / (isopropanol/ dietilamina:100/0,5) : 70/30; detecção:255nm) : >99%.(ausência de <b>P53</b> )
<b>P59</b>	<b>345</b>	<b>Cloridrato de 5-[(3R)-3-amino-4,6-difluór-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il]carbonil]isoquinolin-1(2H)-ona</b> <b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : $\delta$ 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) <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3200-2300, 1657, 1628 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 341,1102, medido 341,1104 <b>Pureza ótica</b> (SFC: coluna AD-H 3µM 4,6x250 mm; eluante: CO <sub>2</sub> / (metanol/butilamina:100/0,5) : 65 / 35; detecção: 308nm) : >99%. (ausência de <b>P60</b> ) $\alpha_D$ (589 nM) = -27,7 (c = 0,009 g/mL, MeOH) a 20°C



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
P60	348	<p><b>Cloridrato de 5-[[[(3S)-3-amino-4,6-difluor-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il]carbonil]isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (m, 1H), 8,65 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (2d, 2H), 7,30 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,2 (m, 1H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3200-2300, 1657, 1627</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 341,1102, medido 341,1101</p> <p><b>Pureza ótica</b> (SFC: coluna AD-H 3μM 4,6x250 mm; eluante: CO<sub>2</sub> / (metanol/butilamina:100/0,5) : 65 / 35; detecção: 308nm) : &gt;99%. (ausência de P59)</p>
P63	369	<p><b>Cloridrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2,6-difluor-3-metoxibenzoil]-isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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 (amplo s, 2H), 4,70 (quad, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3410-2080, 1666, 1629, 1610, 1589, 832-702</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 359,1207, medido 359,1232</p>
P65	375	<p><b>Cloridrato de 5-[4-(1-Aminoetil)-2,6-difluor-3-metoxibenzoil]-3-metilisoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (m, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,70 (quad, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3430-2250, 1666, 1632, 1595, 838-687</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 373,1364, medido 373,1365</p>
P66	380	<p><b>Metanossulfonato de 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorobenzoil]-4-metilisoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,50 (d, 1H), 8,70-8,50 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,15 (amplo d, 1H), 1,95 (amplo s, 3H), 1,65 (s, 6H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3300-2200, 1682, 1634, 1162, 1035</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
		<b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para $C_{20}F_2H_{19}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 357,1415, medido 357,1423 m/z teórico para $C_{20}F_2H_{19}N_2O_2$ $[M+H-NH_3]^+$ 340,1149, medido 340,1142
P67	389	<b>Cloridrato de 5-{4-[-1-aminoetil]-2-flúor-3-metoxibenzoil}-isoquinolin-1(2H)-ona, enantiômero 1</b> $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ 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) <b>IR (cm<math>^{-1}</math>)</b> : 3300-2500, 1665, 1627 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para $C_{19}H_{18}FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 341,1301, medido 341,1297; m/z teórico para $C_{19}FH_{18}N_2O_3$ $[M+H-NH_3]^+$ 324,1036, medido 324,1014 <b>Pureza ótica</b> (coluna AD-H 5 $\mu$ M 4,6x250 mm; eluante: EtOH/CH $_3$ CN/butilamina:95/5/0,1); detecção: 260nm) : >99%. $\alpha_D$ (589 nm) = -6,99 (c = 0,01 g/mL, MeOH) a 20°C
P70	395	<b>Cloridrato de 5-[4-(1-Aminoetil)-2,6-difluorobenzoil]-4-etil-isoquinolin-1(2H)-ona</b> $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ 11,60 (d, 1H), 8,75 (amplo s, 3H), 8,47 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 4,52 (amplo s, 1H), 2,33 (quad, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,10 (t, 3H) $^{19}F$ RMN: -108,7 <b>IR (cm<math>^{-1}</math>)</b> : 3300-2000, 1676, 1631 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para $C_{20}H_{19}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 357,1415, medido 357,1415
P72	403	<b>Cloridrato de 5-{4-[(1R)-1-Aminoetil]-2,6-diflúor-3-metóxi-benzoil}-isoquinolin-1(2H)-ona</b> $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ 11,70 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,55 (m, 3H), 7,95 (dd, 1H), 7,60 (t e dd, 2H), 7,40 (m, 2H), 4,70 (quad, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,50 (d, 3H) <b>IR (cm<math>^{-1}</math>)</b> : 3300-2300, 1687, 1649, 1630, 1589



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
		<p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 359,1207, medido 359,1189.</p> <p><b>Pureza ótica</b> (SFC: coluna ID 5µM 4,6x250 mm; eluante: CO<sub>2</sub> / (isopropanol/butilamina:100/0,5) : 70 / 30; detecção: 256nm) : &gt;99%.</p> <p>(ausência de <b>P73</b>)</p>
<b>P73</b>	<b>406</b>	<p><b>Cloridrato de 5-{4-[(1S)-1-Aminoetil]-2,6-difluór-3-metóxi-benzoil}isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3300-2300, 1687, 1649, 1630, 1589</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 359,1207, medido 359,1215.</p> <p><b>Pureza ótica</b> (coluna ID 5µM 4,6x250 mm; eluante: CO<sub>2</sub>/(isopropanol/butilamina :100/0,5) : 70 / 30; detecção: 256nm) : &gt;99%.</p> <p>(ausência de <b>P72</b>)</p>
<b>P75</b>	<b>412</b>	<p><b>Cloridrato de 5-[2,6-difluór-4-(piperidin-2-il)benzoil]isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,67 (amplo s, 1H), 9,46 (m, 2H), 8,54 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 4,37 (dd, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,00-1,50 (m, 5H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3200-2400, 1673, 1632</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 369,1415, medido 369,1415.</p>
<b>P80</b>	<b>432</b>	<p><b>Cloridrato de 5-[4-(1-aminoetil)-3-etil-2,6-difluorobenzoil]-isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (m, 1H), 8,80 (m, 3H), 8,50 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,40 (amplo s, 2H), 4,65 (quad, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,60 (d, 3H), 1,10 (t, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3500-2250, 1673-1624, 1594, 788-697</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
		<b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 357,1415, medido 357,1396.
<b>P81</b>	<b>433</b>	<b>Cloridrato de 5-{4-[(1<i>R</i>)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil}-4-cloroisoquinolin-1(2<i>H</i>)-ona</b> <b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 12,10-11,60 (amplo s, 1H), 8,90-8,40 (amplo s, 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) <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3600-2400, 1671, 1648 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 363,0712, medido 363,0706. α <sub>D</sub> (589 nM) = 4,39 (c = 1, DMSO) a 20°C
<b>P82</b>	<b>434</b>	<b>Cloridrato de 5-{4-[(1<i>S</i>)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil}-4-cloroisoquinolin-1(2<i>H</i>)-ona</b> <b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 12,10-11,60 (amplo s, 1H), 8,90-8,40 (amplo s, 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) <b><sup>19</sup>F RMN</b> : -107,2 <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3600-2400, 1681, 1634 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 363,0712, medido 363,0701. α <sub>D</sub> (589 nM) = -4,4 (c = 1, DMSO) a 20°C
<b>P85</b>	<b>448</b>	<b>Cloridrato de 5-[3-(1-aminoetil)-2,6-difluór-4-metóxi-benzoil]-isoquinolin-1(2<i>H</i>)-ona</b> <b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 11,60 (amplo s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,29 (amplo s, 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) <b><sup>19</sup>F RMN</b> : -109, -115 <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3200-2600, 1674, 1650, 1625, 1144, 1052, 781 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> 359,1207, medido 359,1212.



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
P88	467	<p><b>Cloridrato de 5-[3-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorobenzoil]-isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (s, 1H), 8,83 (amplo s, 3H), 8,54 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,45 (2d, 2H), 7,40 (m, 1H), 1,70 (s, 6H)</p> <p><sup>19</sup>F RMN : -109,7, -112,6</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3200-2500, 1684, 1625</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 343,1258, medido 343,1265.</p>
P90	480	<p><b>Cloridrato de 5-[3-(1-aminopropil)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (amplo s, 1H), 8,54 (amplo s, 3H), 8,53 (d, 1H), 7,93 (2m, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,42 (s, 2H), 4,39 (dd, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 0,82 (t, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3350-2500, 1675, 1630, 1026, 1006</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 343,1258, medido 343,1248</p> <p><b>Pureza ótica</b> (SFC: coluna (S, S) Whelk 5μM 4,6x250 mm; eluante: CO<sub>2</sub> / (isopropanol/dietilamina:100/0,5) : 70 / 30; detecção: 254nm) : &gt;99%.</p>
P91	486	<p><b>Cloridrato de 5-[2,6-difluor-3-(pirrolidin-2-il)benzoil]isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (amplo s, 1H), 9,50 (amplo s, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,42 (m, 3H), 4,76 (dd, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,38-2,13-1,99 (m, 4H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3250-2400, 1687, 1667, 787</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 355,1258, medido 355,1267.</p> <p><b>Pureza ótica</b> (SFC: coluna ID 5μM 4,6x250 mm; eluante: CO<sub>2</sub> / (isopropanol/dietilamina:100/0,5) : 70 / 30; detecção: 255nm) : &gt;99%. (ausência de P99)</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
P92	494	<p><b>Cloridrato de 5-{4-[(1<i>R</i>)-1-aminopropil]-2,6-difluorobenzoil}-isoquinolin-1(2<i>H</i>)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,80 (amplo s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,40 (m, 2H), 4,30 (dd, 1H), 2,05-1,85 (m, 2H), 0,85 (t, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3300-2100, 1670, 1624</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 343,1258, medido 343,1248.</p>
P93	501	<p><b>Cloridrato de 5-[4-(1-amino-2-metilpropil)-2,6-difluorobenzoil]-isoquinolin-1(2<i>H</i>)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (300-500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,67 (amplo s, 1H), 8,61 (amplo s, 3H), 8,54 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,39 (s, 2H), 4,13 (d, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,06-0,81 (d, 6H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3500-2500, 1626, 1524, 1480</p> <p><sup>19</sup>F RMN: -111,3</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 357,1415, medido 357,1409.</p>
P94	507	<p><b>Cloridrato de 5-[4-(1-aminobutil)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolin-1(2<i>H</i>)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (s, 1H), 8,80 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 0,90 (t, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3200, 2800, 1632</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 357,1415, medido 357,1422.</p>
P95	512	<p><b>Cloridrato de 5-[4-(1-amino-3-metilbutil)-2,6-difluorobenzoil]-isoquinolin-1(2<i>H</i>)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (m, 1H), 8,75 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 4,40 (t, 1H), 1,85 (dd, 2H), 1,45 (m, 1H), 0,90 (2d, 6H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3165, 2870, 1658, 1216</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 371,1571, medido 371,1576.</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
P99	523	<p><b>Cloridrato de 5-[2,6-difluór-3-(pirrolidin-2-il)benzoil]isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,69 (d, 1H), 9,64 (m, 2H), 8,55 (amplo d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,5-7,35 (m, 3H), 4,8 (dd, 1H), 3,3 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,2-2,05 (2m, 2H), 2,00 (m, 1H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3300-2000, 1686, 1666</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 355,1258, medido 355,1266.</p> <p><b>Pureza ótica</b> (SFC: coluna ID 5μM 4,6x250 mm; eluante: CO<sub>2</sub> /(isopropanol/dietilamina:100/0,5) : 70 / 30; detecção: 255nm) : &gt;99%. (ausência de <b>P91</b>)</p>
P100	528	<p><b>Cloridrato de 5-[3-(1-aminoetil)-2-fluorobenzoil]isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,57 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,65 (m, 3H), 4,62 (quad, 1H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3167, 3000-2000, 1664, 1630</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 311,1196, medido 311,1195.</p> <p><b>Pureza ótica</b> (SFC: coluna ID 3μM 4,6x250 mm; eluante: CO<sub>2</sub> /(isopropanol/dietilamina:100/0,5) : 70 / 30; detecção: 253nm) : &gt;99%. (ausência de <b>P108</b>)</p>
P104	546	<p><b>Cloridrato de 5-[4-(1-aminoetil)-3-fluór-2-metoxibenzoil]-isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,57 (m, 1H), 8,59 (amplo s, 3H), 8,46 (amplo d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,68 (quad, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,57 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3650-2400, 1678, 1651, 783, 752</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 341,1301, medido 341,1292</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
P105	555	<p><b>Cloridrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2,6-difluór-3-metilbenzoil]-isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,67 (amplo s, 1H), 8,62 (amplo s, 3H), 8,53 (dd, 1H), 7,88 (amplo d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 4,69 (quad, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,53 (d, 3H).</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3350-2000, 1672, 1626</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 343,1253, medido 343,1244</p>
P106	560	<p><b>Cloridrato de 5-[3-(1-aminoetil)-2,6-difluór-4-metilbenzoil]-isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,7 (m, 1H), 8,55 (m, 4H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 1,50 (m, 6H).</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 2859, 1622, 789-747-709</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 343,1253, medido 343,1246</p>
P107	562	<p><b>Cloridrato de 5-[4-(1-aminoetil)-3-etil-2,6-difluorobenzoil]-isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,68 (amplo s, 1H), 8,59 (amplo s, 3H), 8,54 (amplo d, 1H), 7,88 (amplo d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 4,67 (quad, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,13 (t, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3200-2500, 1674, 789</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 357,1409, medido 357,1403.</p>
P128	698	<p><b>Cloridrato de 5-{4-[amino(3-metoxifenil)metil]-2,6-difluór-benzoil}isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,65 (amplo s, 1H), 9,30 (amplo s, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,80 (s, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3300-2400, 1661, 1627-1591, 1259, 783</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 421,1364, medido 421,1346</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
P129	704	<p><b>Cloridrato de 5-[4-(1-amino-2-ciclo-hexiletil)-2,6-difluorobenzoil]-isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (amplo s, 1H), 8,75 (m, 3H), 8,55 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 1,95-0,85 (3m, 13H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3387, 3150-2600, 2923-2851, 1661-1631, 1591, 1260</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 411,1884, medido 411,1869</p>
P130	708	<p><b>Cloridrato de 5-(4-{1-[(ciclo-hexilmetil)amino]etil}-2,6-difluorobenzoil)isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,50 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,35 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,75-0,90 (3m, 11H), 1,65 (d, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3163, 3019, 2921-2854, 2661, 1692-1673, 1634-1592, 1437, 1237</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 425,2041, medido 425,2042</p>
P131	710	<p><b>Cloridrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2,6-difluorobenzoil]-3-metilisoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,80-11,60 (m, 1H), 9,00-8,60 (m, 3H), 8,50 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (amplo s, 1H), 4,55 (quad, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3200-2300, 1672</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>19</sub>F<sub>2</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 343,1258, medido 343,1268; m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H-NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 326,0993, encontrado 326,0991</p>
P133	730	<p><b>Cloridrato de 5-{4-(1-aminoetil)-5-[2-(dimetilamino)etóxi]-2-fluorobenzoil}isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (m, 1H), 10,80 (m, 1H), 8,60 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,00 (t, 1H), 5,00 (quad, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,85 (amplo s, 6H), 1,55 (d, 3H)</p>



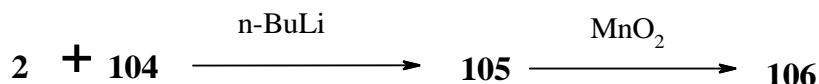
Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
		<b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3367, 2800-2300, 1655, 1627, 1481 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> 398,1880, medido 398,1881
<b>P134</b>	<b>732</b>	<b>Metanossulfonato de 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorobenzoil]-3-metilisoquinolin-1(2H)-ona</b> <b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 11,80-11,60 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,50-8,30 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 2,30 (amplo s, 3H), 1,70 (s, 6H) <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3300-2000, 1675, 1632, 1176 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 357,1415, medido 357,1412
<b>P135</b>	<b>734</b>	<b>Cloridrato de 5-[4-(1-aminoetil)-2,6-difluor-3-metoxibenzoil]-3-metilisoquinolin-1(2H)-ona</b> <b><sup>1</sup>H RMN</b> (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 11,70 (m, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,70 (quad, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3430-2250, 1666, 1632, 1595, 838-687 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> 373,1364, medido 373,1365
<b>P137</b>	<b>741</b>	<b>Cloridrato de 5-{4-[-1-aminoetil]-2-flúor-3-metoxibenzoil}-isoquinolin-1(2H)-ona, enantiômero 2</b> <b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 11,60 (d, 1H), 8,70 (amplo s, 3H), 8,45 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,68 (quad, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3300-2200, 1664, 1621 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>19</sub> FH <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> 341,1301, medido 341,1298; m/z teórico para C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> [M+H-NH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> 324,1012, encontrado 324,1036 <b>Pureza ótica</b> (coluna AD-H 5μM 4,6x250 mm; eluante: EtOH/CH <sub>3</sub> CN/butilamina:95/5/0,1); detecção: 260nm) : >99%. (ausência de <b>P67</b> ) α <sub>D</sub> (589 nM) = 6,85 (c = 0,01 g/mL, MeOH) a 20°C

PROTOCOLO XXII : MÉTODO ALTERNATIVO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) EM QUE X



REPRESENTA -C(=O)

[001204] Compostos de fórmula (I) em que X representa -C(=O) podem da mesma forma ser preparados por reação de acoplamento por permuta de halogênio-metal de um composto de halo-isoquinolina de acordo com o exemplo da síntese do intermediário **106** :

Intermediário 105 :**2,2,2-Trifluór-*N*-(1-{3-fluór-4-[hidróxi(isoquinolin-5-il)metil]-5-metóxi-fenil}-etil)acetamida**

[001205] A uma solução do intermediário **2** (1 g, 4,8 mmoles) em THF anidroso (15 mL), sob N<sub>2</sub> e resfriada a -78°C, é adicionada uma solução de *n*-BuLi (2,5N/hexano) (2,1 mL), a temperatura sendo mantida abaixo de -70°C. A solução resultante é agitada durante 20 minutos a -78°C, e em seguida uma solução do intermediário **104** (1,3 g, 4,4 mmoles) em THF anidroso (15 mL) é adicionada, a temperatura sendo mantida abaixo de -70°C. A mistura reacional é agitada durante 1 hora a -78°C, e em seguida durante 1½ h a -50°C, e é em seguida hidrolisada e extraída com AcOEt. A fase orgânica é lavada com água, secada em MgSO<sub>4</sub> e evaporada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia *flash* em sílica (eluante : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / AcOEt : gradiente : 100/0 a 90/10). O intermediário **105** (1 g) é obtido.

[001206] <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,80 (amplo s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,14 (amplo d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 6,94 (amplo s, 1H), 6,70 (amplo d, 1H), 6,65 (dl, 1H), 5,98 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,41 (2d, 3H).

[001207] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3400-3100, 1707, 1209-1183-1157, 733

Intermediário 106 :**2,2,2-Trifluór-*N*-(1-[3-fluór-4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)-5-metoxifenil]etil)-acetamida**

[001208] A uma solução de (0,68 g, 1,61 mmoles) do intermediário



**105** em cloreto de metileno (100 mL) é adicionado MnO<sub>2</sub> (2,6 g, 30 mmoles). A mistura é agitada durante 17 horas em temperatura ambiente, e em seguida o MnO<sub>2</sub> é filtrado. A evaporação do filtrado produz o intermediário **106** (450 mg) na forma de um sólido.

[001209] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,90 (m, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,75 e 8,70 (2d, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,10 (amplo s, 1H), 7,00 (amplo d, 1H), 5,10 (q, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)

[001210] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3125 (fraco), 1717, 1677, 1621 e 1590, 1570, 1208-1095, 833-667

[001211] Esta sequência foi usada para preparar os seguintes intermediários:

**Intermediário 20 :**

**2,2,2-Triflúor-*N*-{(1*R*)-1-[4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)-3-metoxifenil]etil}-acetamida**

[001212] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **18** e **2**

[001213] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,90 (amplo s, 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)

[001214] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3125, 1708, 1653, 1608, 1568, 1204-1181-1149, 831-760-734

**Intermediário 96**

**2,2,2-Triflúor-*N*-{(1*R*)-1-[8-(isoquinolin-5-ilcarbonil)-3,4-di-hidro-2*H*-cromen-5-il]etil}acetamida**

[001215] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **94** e **2**

[001216] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,00 (amplo s, 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)

[001217] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3395, 1708, 1652, 1610, 1595, 1572 . 1200-1148, 830-700

**Intermediário 264 :**

***N*-[*(1R)*-1-{8-[(1-Etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,4-di-hidro-2H-cromen-5-il}etil]-2,2,2-trifluoroacetamida**

[001218] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **94** e **124**

[001219] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,0 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,9-7,75 (2d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,9-2,65 (m, 2H), 1,95-1,8 (m, 2H), 1,5-1,35 (d e t, 6H)

[001220] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3294, 1724, 1700, 1656, 1100-1280

[001221] **LCMS [M+H]<sup>+</sup>** = 472

[001222] **Pureza ótica** (SFC: coluna IA 3μM 4,6x250 mm; CO<sub>2</sub> / (etanol/dietilamina:100/0,5) : 80 / 20; Detecção: 215nm) : > 99%.

α<sub>D</sub> (589 nM) = +65,93 (c=0,010g/mL, MeOH, 20°C).

**Intermediário 359 :**

***N*-[*(1S)*-1-{8-[(1-Etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,4-di-hidro-2H-cromen-5-il}etil]-2,2,2-trifluoroacetamida**

[001223] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **357** e **124**

[001224] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,99 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,16 (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)

[001225] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3286, 1702, 1651

[001226] **Pureza ótica** (SFC: coluna IA 3μM 4,6x250 mm; CO<sub>2</sub> / (etanol/dietilamina:100/0,5) : 80 / 20; Detecção: 215nm) : > 99%.



**Intermediário 399 :**

**terc-Butil-(2-{3-cloro-4-[(1-etóxi-4-metilisoquinolin-5-il)carbonil]fenil}-propan-2-il)-carbamato**

[001227] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **193** e **301**

[001228] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,65 (d e t, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,38 (amplo s, 1H), 4,52 (quad, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (amplo s, 9H)

[001229] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3313, 1684-1658

**Intermediário 455 :**

**N-{8-[(1-Etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,4-di-hidro-2H-cromen-4-il}-2,2,2-trifluoroacetamida**

[001230] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **453** e **124**

[001231] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,95 (amplo s, 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)

[001232] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3280, 1703, 1655

**Intermediário 514 :**

**N-[(1R)-1-{8-[(1-Etóxi-4-metilisoquinolin-5-il)carbonil]-3,4-di-hidro-2H-cromen-5-il}etil]-2,2,2-trifluoroacetamida**

[001233] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **94** e **302**

[001234] <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,00 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,15 (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)

[001235] <sup>19</sup>F RMN: -73, IR (cm<sup>-1</sup>) : 3270, 1722

**Intermediário 544 :**



***N*-[*(1R)*-1-{4-[(1-Etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3-metoxifenil}etil]-2,2,2-trifluoroacetamida**

[001236] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **18** e **124**

[001237] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,00 (m, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,8-7,75 (d e 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)

[001238] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3290, 1698, 1651

**Intermediário 641 :**

**2,2,2-Triflúor-*N*-{(1*S*)-1-[4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)-3-metoxifenil]etil}-acetamida**

[001239] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **639** e **2**

[001240] <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,00 (amplo s, 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)

[001241] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3222, 1710, 1651, 1608, 1569

**Intermediário 736 :**

**terc-Butil-(2-{3-cloro-4-[(1-etóxi-3-metilisoquinolin-5-il)carbonil]fenil}-propan-2-il)carbamato**

[001242] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **397** e **293**

[001243] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,42 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,45 (s e d, 2H), 7,35 (amplo s, 1H, NH), 4,52 (quad, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (amplo s, 9H)

[001244] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3259, 1697-1663

**Intermediário 750 :**



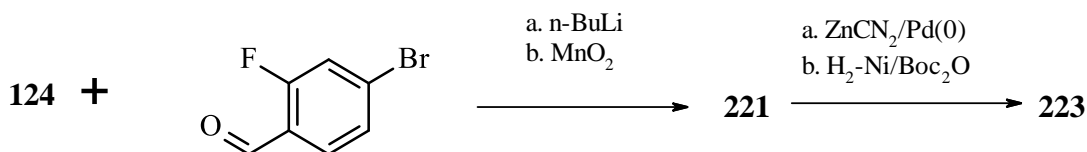
***N*-({8-[(1-Etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,4-di-hidro-2*H*-cromen-4-il}metil)-2,2,2-trifluoroacetamida**

[001245] Obtido por oxidação do intermediário resultante a partir do acoplamento de **748** e **125**

[001246] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 9,65 (s, 1H, NH), 8,40 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,40-7,37 (2d, 2H), 7,07 (t, 1H), 4,55 (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)

[001247] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3307, 1709, 1653, 1568, 1277, 1155

[001248] **Intermediário 221** foi obtido por oxidação de **220** resultante a partir do acoplamento entre 4-bromo-2-fluorobenzaldeído e intermediário **124**.



**Intermediário 221 :**

**(4-Bromo-2-fluorofenil)(1-etoxiisoquinolin-5-il)metanona**

**Etapa 1 :**

[001249] A uma solução do intermediário **124** (2 g, 7,94 mmoles) em THF anidroso (40 mL), resfriada a -70°C, é adicionada, no decorrer de 20 minutos, uma solução a 2,5 N de *n*-BuLi em hexano (3,2 mL, 8 mmoles). A solução resultante é agitada durante 10 minutos a -70°C, e em seguida uma solução de 4-bromo-2-flúor-benzaldeído comercial (1,66 g, 8,17 mmoles) em THF (15 mL) é adicionada no decorrer de 15 minutos. A mistura reacional é agitada a -70°C até que o produto de partida tenha desaparecido, e é hidrolisada com uma solução de cloreto de amônio aquosa saturada. A fase orgânica é extraída com etil éter, lavada com uma solução de NaCl aquosa saturada, secada em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada em vácuo. Por recristalização a partir de acetonitrila, o intermediário esperado (1,8 g) é obtido.



[001250] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)

[001251] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3252, 1620-1602-1571, 1209-1163, 1038, 867-801-755

#### Etapa 2 :

[001252] A oxidação do intermediário obtido acima na presença de MnO<sub>2</sub> produz o intermediário **221**.

[001253] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,48 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,78 a 7,6 (m, 5H), 4,57 (quad, 2H), 1,45 (t, 3H)

[001254] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1650

[001255] Intermediário **223** foi obtido a partir de **221** :

#### Intermediário 222 :

##### **4-[(1-Etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3-fluorobenzonitrila**

[001256] A uma solução do intermediário **221** (2 g, 5,34 mmoles) em DMF (10 mL), desgaseificada com nitrogênio, em temperatura ambiente, são adicionados Zn(CN)<sub>2</sub> (0,75 g, 6,41 mmoles) e Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,31 g). A mistura reacional é aquecida a 100°C durante 45 minutos e é em seguida hidrolisada com água. A fase orgânica é extraída com acetato de etila, lavada 4 vezes com água e com uma solução de NaCl aquosa saturada, secada em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia *flash* em sílica (eluante : gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt: 100/0 a 95-5. O intermediário esperado **222** (1,6 g) é obtido na forma de um sólido.

[001257] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)

[001258] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1651, 2239

#### Intermediário 223 :

##### **terc-Butil-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3-**



**fluorobenzil}carbamato**

[001259] A uma solução do intermediário **222** (250 mg, 0,78 mmole) em etanol (5 mL) são adicionados dicarbonato de di-terc-butila (220 mg, 1,04 mmoles) e níquel de Raney (200 mg). A mistura é hidrogenada em pressão atmosférica e temperatura ambiente durante 18 horas, e em seguida aquecida a 70°C durante 2½ horas. Depois de resfriar, o catalisador é filtrado. O filtrado é evaporado até a secura e purificado por cromatografia *flash* em sílica (eluante : gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt : 99-1 a 90-10). O intermediário **223** (190 mg) é obtido.

[001260] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,45 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,72 to 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 (amplo s, 9H)

[001261] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3360, 1740, 1683-1662, 1525, 1278-1159, 810-783-752

[001262] Os intermediários de cetona protegidos na forma de trifluoracetamidas foram deprotegidos em um meio básico de acordo com o exemplo do intermediário **56**.

**Intermediário 21:****{4-[(1*R*)-1-Aminoetil]-2-metoxifenil}(isoquinolin-5-il)metanona**

[001263] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,50 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,10 (quad, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,35 (d, 3H)

[001264] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3344, 3277, 1646, 1609

**Intermediário 265:****{5-[(1*R*)-1-Aminoetil]-3,4-di-hidro-2*H*-cromen-8-il}(1-etoxiisoquinolin-5-il)metanona**

[001265] Obtido a partir do intermediário **264**

[001266] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,40 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,55 (q, 2H), 4,20 (q, 1H), 3,75 (m, 2H), 2,85-2,70 (2m, 2H), 2,30-1,90 (m,



2H), 1,80 (m, 2H), 1,25 (d, 3H), 1,45 (t, 3H)

[001267] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3383, 3269, 1643

**Intermediário 360 :**

**{5-[(1*S*)-1-Aminoetil]-3,4-di-hidro-2*H*-cromen-8-il}(1-etoxiisoquinolin-5-il)metanona**

[001268] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,40 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 4,56 (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)

[001269] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3387, 3290, 1643, 1612

**Intermediário 456 :**

**(4-Amino-3,4-di-hidro-2*H*-cromen-8-il)(1-etoxiisoquinolin-5-il)metanona**

[001270] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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 (amplo s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,45 (t, 3H)

[001271] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3361, 3285, 1651, 1585, 1272, 1235, 807, 756

**Intermediário 515 :**

**{5-[(1*R*)-1-Aminoetil]-3,4-di-hidro-2*H*-cromen-8-il}(1-etóxi-4-metilisoquinolin-5-il)metanona**

[001272] <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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 (amplo s, 2H)

[001273] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3379, 3310, 1653

**Intermediário 545 :**

**{4-[(1*R*)-1-Aminoetil]-2-metoxifenil}(1-etoxiisoquinolin-5-il)metanona**

[001274] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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 (amplo s, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,29 (d, 3H)

[001275] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3365, 3300, 1657, 1245, 1033, 810, 788

**Intermediário 751 :**

**[4-(Aminometil)-3,4-di-hidro-2H-cromen-8-il](1-etoxiisoquinolin-5-il)-metanona**

[001276] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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 (amplo s, 2H), 1,48 (t, 3H)

[001277] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3381, 1654

[001278] Intermediários **223, 265, 360, 399, 456, 515, 545 e 751** foram tratado em um meio ácido para produzir os produtos finais, de acordo com os procedimentos descritos para o produto **P17**.

Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
<b>P3</b>	<b>20</b>	<p><b>Dicloridrato de {4-[(1R)-1-aminoetil]-2-metoxifenil}(isoquinolin-5-il)metanona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,90 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,56 (dl, 2H), 8,05 (dd, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,60 (d, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3300-1980, 1656</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 307,1447, medido 307,1472</p> <p>Pureza ótica (coluna ADH 3μm 4,6x250 mm; eluante : CH<sub>3</sub>CN/isopropanol/trietilamina) : 85/15/0,1; Detecção: 325nm : &gt;99%. (ausência de <b>P119</b>)</p> <p>α<sub>D</sub> (589 nM) = 1,15 (c = 0,011 g/mL, MeOH) a 20°C</p>
<b>P13</b>	<b>96</b>	<p><b>Dicloridrato de {5-[(1R)-1-aminoetil]-3,4-di-hidro-2H-cromen-8-il}(isoquinolin-5-il)metanona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,80 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,60 (m, 5H), 8,05 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,80 (t, 2H), 2,80 (dd, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,50 (d, 3H)</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
		<b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3000-2500, 1650 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 333,1603, medido 333,1593
<b>P14</b>	<b>106</b>	<b>Dicloridrato de [4-(1-Aminoetil)-2-flúor-6-metoxifenil]-(isoquinolin-5-il)-metanona</b> <b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 9,76 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,76 (amplo s, 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) <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3000-2500, 1673 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 352,1352, medido 325,1352
<b>P45</b>	<b>265</b>	<b>Cloridrato de 5-({5-[(1<i>R</i>)-1-aminoetil]-3,4-di-hidro-2<i>H</i>-cromen-8-il}carbonil)isoquinolin-1(2<i>H</i>)-ona</b> <b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 11,60 (s, 1H), 8,80-8,30 (m, 3H), 8,40 (amplo d, 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) <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3500-1950, 1632 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> 349,1552, medido 349,1543. $\alpha_D$ 589 nM = -19,28 (c = 0,00688 g/mL, MeOH) a 21°C
<b>P62</b>	<b>359</b>	<b>Cloridrato de 5-({5-[(1<i>S</i>)-1-aminoetil]-3,4-di-hidro-2<i>H</i>-cromen-8-il}carbonil)isoquinolin-1(2<i>H</i>)-ona</b> <b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 11,50 (d, 1H), 8,48 (m, 3H), 8,41 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 4,54 (quad, 1H), 3,86 (t, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,50 (d, 3H) <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3600-2300, 1632 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> 349,1552, medido 349,1564 <b>Pureza ótica</b> (SFC: coluna AD 3µm 4,6x250 mm; Composição: CO <sub>2</sub> /(etanol/n-butilamina:100/0,5) : 65/ 35; Detecção: 254nm : >99%. (ausência de <b>P45</b> )



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
P71	399	<p><b>Cloridrato de 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2-clorobenzoil]-4-metilisoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,50 (d, 1H), 8,82 (m, 3H), 8,46 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,67 (s, 6H).</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3300-2300, 1684, 1662</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 355,1213, medido 355,1212; m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H-NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 338,0948, medido 338,0934</p>
P86	455	<p><b>Cloridrato de 5-[(4-amino-3,4-di-hidro-2H-cromen-8-il)carbonil]-isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,50 (amplo s, 1H), 8,61 (amplo s, 3H), 8,42 (d, 1H), 7,75 (2d, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,12 (d + t, 2H), 4,55 (t, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,05 (m, 1H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3100-2700, 1686, 1667, 1237, 793, 761</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 321,1239, medido 321,1212.</p>
P96	514	<p><b>Cloridrato de 5-[(5-[(1R)-1-Aminoetil]-3,4-di-hidro-2H-cromen-8-il)carbonil]-4-metilisoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,35 (d, 1H), 8,50 (m, 3H), 8,36 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 2,82+2,71 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,49 (d, 3H).</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3500-2300, 3350, 1635</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 363,1709, medido 363,1706.</p>
P103	544	<p><b>Cloridrato de 5-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2-metoxibenzoil}-isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,50 (amplo s, 1H), 8,46 (amplo s, 3H), 8,41 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,41 (amplo s, 1H), 7,21 (dl, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,47 (quad, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,56 (d, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3300-2400, 1665, 1643, 1617, 794</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
		<b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> 323,1396, medido 323,1386.
<b>P119</b>	<b>641</b>	<p><b>Dicloridrato de {4-[(1S)-1-Aminoetil]-2-metoxifenil}(isoquinolin-5-il)metanona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,92 (s, 1H), 8,88 (amplo s, 3H), 8,76 (dd, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,10 (dd, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,60 (d fine, 1H), 7,30 (dd, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,60 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3000-2000, 1656</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 307,1447, medido 307,1447.</p> <p><b>Pureza ótica</b> (coluna ADH 3µm 4,6x250 mm; eluante : CH<sub>3</sub>CN/isopropanol/trietilamina) : 85/15/0,1; Detecção: 325nm : &gt;99%. (ausência de <b>P3</b>)</p>
<b>P136</b>	<b>736</b>	<p><b>Cloridrato de 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2-clorobenzoil]-3-metilisoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,66 (s, 1H), 8,80 (m, 3H), 8,43 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,17 (amplo s, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,68 (s, 6H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3200-2300, 1639.</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 355,1213, medido 355,1212</p>
<b>P139</b>	<b>750</b>	<p><b>Cloridrato de 5-{[4-(Aminometil)-3,4-di-hidro-2H-cromen-8-il]-carbonil}isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,50 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,00 (m, 2H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3400, 3100, 2900-2800, 1647-1626</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 335,1396, medido 335,1400</p>

**PROTOCOLO XXIII: MÉTODO ALTERNATIVO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) EM QUE X**



REPRESENTA -C(=O)

[001279] Compostos de fórmula (I) em que X representa -C(=O) podem ser preparados por reação de substituição eletrofílica aromática.

[001280] Por meio de exemplo, a síntese do intermediário **54** é descrita abaixo:

**Intermediário 54 :****2,2,2-Triflúor-N-{1-[3-hidróxi-4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)-5-metilfenil]-etil}-acetamida**

[001281] A uma mistura de **53** (8,7 g, 33 mmoles) e **655** (7,6 g, 33 mmoles) em cloreto de metileno (700 mL) a 30°C é adicionado AlCl<sub>3</sub> (8,8 g). A mistura é aquecida durante 1 hora a 50°C e em seguida, após retorno à temperatura ambiente, AlCl<sub>3</sub> (8,8 g) é novamente adicionado. A mistura é aquecida a 50°C durante 24 horas, e AlCl<sub>3</sub> (8,8 g) é novamente adicionado. Depois do aquecimento durante 24 horas a 50°C e durante dois dias em temperatura ambiente, a mistura é hidrolisada cuidadosamente em uma mistura de gelo e água. O produto é extraído com cloreto de metileno, e a fase orgânica é secada, e em seguida concentrada em vácuo. O produto é purificado por cromatografia em sílica (eluante CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>AcOEt 90/1). O intermediário **54** (3,8 g) é desse modo obtido.

[001282] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,50, 8,72, 8,70, 8,40, 7,90, 7,75, 6,80, 6,70, 4,97, 2,15, 1,50.

[001283] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3331, 3000-2500, 1692-1663, 1165

[001284] Compostos **652**, **656**, **665** e **673** foram obtidos de acordo com o mesmo protocolo.

**Intermediário 652 :****2,2,2-Triflúor-N-{1-[4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)-3,5-dimetilfenil-etil]-acetamida**

[001285] Obtido por reação de **655** com **651**



[001286] **<sup>1</sup>H RMN** (300/500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,90 (amplo s, 1H, NH), 9,48 (s, 1H), 8,85 (amplo d, 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)

[001287] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3208, 1712, 1653, 1571, 1145, 1185, 1208

**Intermediário 656 :**

**2,2,2-Triflúor-*N*-{(1*R*)-1-[3-hidróxi-4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)fenil]-etil}-acetamida**

[001288] Obtido por reação de **655** com **17**

[001289] **<sup>1</sup>H RMN** (300/500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,40 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,78 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,00 (quint, 1H), 1,78 (d, 3H)

[001290] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3295, 1707, 1629, 1147 broad

**Intermediário 665 :**

**2,2,2-Triflúor-*N*-{(1*R*)-1-[7-(isoquinolin-5-ilcarbonil)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-4-il]etil}acetamida**

[001291] Obtido por reação de **655** e **664**

[001292] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,00 (NH), 9,40, 8,55, 8,30, 8,00, 7,88, 7,75, 7,45, 6,98, 5,00, 4,45, 3,20, 1,48

[001293] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3300, 1709, 1650, 1230-1150

**Intermediário 673 :**

**2,2,2-Triflúor-*N*-{1-[3-hidróxi-4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)-5-metoxifenil]-etil}-acetamida**

[001294] Obtido por reação de **655** e **672**

[001295] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,1-9,85 (m, 2H), 8,75 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,35 (t, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 6,65-6,55 (2s, 2H), 4,98 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)

[001296] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3287, 3120-1980, 1706-1625

**Intermediário 55 :**

**2,2,2-Triflúor-*N*-{1-[4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)-3-metóxi-5-**



**metilfenil]etil}-acetamida**

[001297] Obtido por reação de iodeto de metila com intermediário **54** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **93 (Protocolo XVII)**

[001298]  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9,90 (amplo s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,40 (amplo d, 1H), 7,85 (amplo d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,00 (amplo s, 1H), 6,95 (amplo s, 1H), 5,05 (quad, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,50 (d, 3H)

[001299]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 3215, 1724-1658, 1178

**Intermediário 659 :*****N*}-{(1*R*)-1-[3-Etil-4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)fenil]etil}-2,2,2-triflúor-acetamida**

[001300] Obtido a partir de **656** de acordo com a sequência descrita para obter **562**

[001301]  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9,80 (amplo s, 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)

[001302]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 3296, 1705, 1657

**Intermediário 674 :****2,2,2-Triflúor-*N*}-{1-[4-(isoquinolin-5-ilcarbonil)-3,5-dimetoxifenil]etil}-acetamida**

[001303] Obtido por reação de iodeto de metila com intermediário **673** de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **93 (Protocolo XVII)**

[001304]  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9,90 (amplo s, 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)

[001305]  $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$  : 3233, 1726-1664, 1118, 852, 763, 614

[001306] Os intermediários de cetona protegidos na forma de triflúor-



acetamidas foram deprotegidos em um meio básico para produzir os produtos finais, de acordo com o exemplo do intermediário **56**.

**Intermediário 56 :**

**[4-(1-Aminoetil)-2-metoxifenil](isoquinolin-5-il)metanona**

[001307] A uma solução de **55** (2,67 g, 6,41 mmoles) em metanol é adicionada uma solução de NaOH a 1N (46 mL), e a mistura reacional é agitada em temperatura ambiente até que a conversão esteja completa. O solvente é evaporado em vácuo, o resíduo é apreendido em água (150 mL) e extraído com cloreto de metileno, e a fase orgânica é secada, e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo é cromatografado em sílica-gel (eluante CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH/NH<sub>4</sub>OH 28% (95/05/0,5)). O intermediário **56** (0,8 g) é obtido na forma de um óleo.

[001308] <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,40 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,40 (dl, 1H), 7,85 (amplo d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,00 (amplo s, 1H), 6,95 (amplo s, 1H), 4,00 (quad, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,30 (d, 3H)

[001309] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3500-3250, 1654, 1610, 1571, 834-672

[001310] Os intermediários obtidos são convertidos em cloridratos por tratamento com uma solução de HCl a 2N em etil éter.

Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
<b>P7</b>	<b>56</b>	<b>Dicloridrato de [4-(1-aminoetil)-2-metóxi-6-metilfenil]-(isoquinolin-5-il)metanona</b> <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 9,80 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,60 (d, 3H) IR (cm <sup>-1</sup> ) : 2710-2076, 1667 HRMS (ESI) : m/z calculado para C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 321,1603, encontrado 321,1612
<b>P121</b>	<b>652</b>	<b>Dicloridrato de [4-(1-aminoetil)-2,6-dimetilfenil](isoquinolin-5-il)metanona</b>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
		<p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,80 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,60 (amplo s, 3H), 7,96 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,38 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 2,10 (s, 6H), 1,58 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3000-2000, 1659, 910-832</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O M<sup>+</sup> 304,1576, medido 304,2</p>
P122	659	<p><b>Dicloridrato de {4-[(1<i>R</i>)-1-Aminoetil]-2-etilfenil}(isoquinolin-5-il)metanona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,80 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,65 (amplo s, 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)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3000-2000, 1662, 918-821</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O M<sup>+</sup> 304,1576, medido 304,2</p>
P123	665	<p><b>Dicloridrato de {4-[(1<i>R</i>)-1-aminoetil]-2,3-di-hidro-1-benzofuran-7-il}(isoquinolin-5-il)metanona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,90 (s, 1H), 8,70 (2d, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,20 (amplo d, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,40 (t e m, 3H), 3,30 (2m, 2H), 1,50 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3250-2000, 1651, 1604, 833, 658</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 319,1447, medido 319,1442</p>
P124	674	<p><b>Dicloridrato de [4-(1-aminoetil)-2,6-dimetoxifenil](isoquinolin-5-il)metanona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,80 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,65 (amplo d, 1H), 8,10 (amplo d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,10 (s, 2H), 4,45 (quint, 1H), 3,70 (s, 6H), 1,60 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3340, 1970, 1673, 1607, 1582, 831, 759</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 337,1552, medido 337,1566</p>

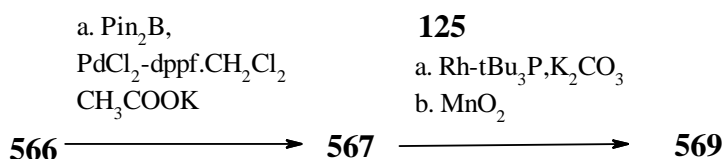
PROTOCOLO XXIV : MÉTODO ALTERNATIVO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) EM QUE X



REPRESENTA -C(=O)

[001311] Compostos de fórmula (I) em que X representa -C(=O) podem ser preparados por reação de intermediários borônicos com intermediários carbonilados, o álcool intermediário obtido é em seguida oxidado à cetona, e o grupo protetor da função de amina é removido.

[001312] Por meio de exemplo, a síntese do intermediário **569** é descrita abaixo:

Intermediário 567 :

**terc-Butil-{1-[2-flúor-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}-carbamato**

[001313] A uma mistura do intermediário **566** (2 g, 6,2 mmoles), acetato de potássio (1,2 g) e bis(pinacolato)diborano (1,75 g, 6,9 mmoles) em 1,4-dioxano desgaseificado com nitrogênio (20 mL), é adicionada PdCl<sub>2</sub>-dppf.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,15 g, 3%). A mistura reacional é aquecida em refluxo durante 4 horas. Depois do retorno à temperatura ambiente, a mistura é hidrolisada, e em seguida tolueno é adicionado. Depois da filtração, o filtrado é lavado com água e uma solução de NaCl aquosa saturada; a fase orgânica é secada em MgSO<sub>4</sub> e concentrada. O resíduo é cromatografado em sílica-gel usando uma mistura de eluante de iPr<sub>2</sub>O/ciclo-hexano (10/90 a 100/0). O intermediário **567** (1,9 g) é obtido na forma de um óleo.

[001314] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,50 (2m, 3H), 7,16 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 1,35 (amplo s, 9H), 1,3 (s, 12H), 1,28 (d, 3H)

[001315] <sup>19</sup>F RMN: -108,6

[001316] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3341, 1700, 1361

[001317] GC-EI (70 eV) : M+. = 365,2

Intermediário 569 :



**terc-Butil-(1-{3-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-2-fluorofenil}etil)carbamato**

Etapas 1 :

[001318] A uma mistura do intermediário **567** (1,8 g, 4,9 mmoles), intermediário **125** (0,986 g, 4,9 mmoles) e  $K_2CO_3$  (1,36 g, 9,8 mmoles) em dioxano (18 mL) desgaseificado com argônio, são adicionados dímero de cloreto de bis(etileno)ródio (I) (38 mg) e tri-terc-butil-fosfina como uma solução a 1M em tolueno (0,196 mL). A mistura reacional é aquecida durante 6 horas a 60 °C, e em seguida agitada durante 3 dias em temperatura ambiente. Depois da hidrólise e extração com  $Et_2O$ , a fase orgânica é lavada em sucessão com água em pH=7, e em seguida com uma solução de NaCl aquosa saturada, secada em  $MgSO_4$ , filtrada e evaporada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia *flash* em sílica (eluante :  $CH_2Cl_2$ -THF : 95-5) para produzir o intermediário esperado (1,1 g) na forma de um sólido bege.

[001319]  **$^1H$  RMN** (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) :  $\delta$  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 (amplo s, 9H), 1,25 (d, 3H)

[001320] **IR ( $cm^{-1}$ )** : 3315, 1683

Etapas 2 :

[001321] O intermediário obtido acima é oxidado na presença de  $MnO_2$  (de acordo com o protocolo descrito acima) para produzir o intermediário **569**.

[001322]  **$^1H$  RMN** (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) :  $\delta$  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 (amplo s, 9H), 1,26 (d, 3H)

[001323] **IR ( $cm^{-1}$ )** : 3348, 1680-1661

**Intermediário 587 :**

**terc-Butil-(1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)(hidróxi)metil]-2-metóxi-3-**



**metil-fenil}-etil)carbamato**

[001324] Obtido a partir de **586** e **125** de acordo com o mesmo protocolo.

[001325]  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,15 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,36-7,29 (2 amplo d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,14-7,11 (2d, 1H), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,51 (quad, 2H), 3,73-3,69 (2s, 3H), 2,2 (amplo s, 3H), 1,43 (t, 3H), 1,34 (amplo s, 9H), 1,22-1,2 (2d, 3H)

[001326] **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3343, 1689

[001327] Intermediário **587** é oxidado na presença de  $\text{MnO}_2$  (de acordo com o protocolo descrito acima) para produzir o intermediário **588**:

**Intermediário 588 :****terc-Butil-(1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-2-metóxi-3-metil-fenil}-etil)-carbamato**

[001328]  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,44 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,50 (amplo d, 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)

[001329] **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3352, 1708, 1660

[001330] Os intermediários de cetona obtidos por protocolo **XXIV** foram desprotegidos em um meio ácido para produzir o produto final, de acordo com os procedimentos descritos para os produtos **P17** e **P110** quando eles são protegidos na forma de terc-butil-carbamatos.

Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
<b>P108</b>	<b>569</b>	Cloridrato de 5-[3-(1-aminoetil)-2-fluorobenzoil]isoquinolin-1(2H)-ona $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : $\delta$ 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)



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
		<b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3300-2000, 1663, 1615 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 311,1190, medido 311,1184. <b>Pureza ótica</b> (SFC: coluna ID 3μM 4,6x250 mm; eluante: CO <sub>2</sub> / (isopropanol/dietilamina:100/0,5) : 70 / 30; detecção: 253nm) : >99%. (ausência de <b>P100</b> )
<b>P109</b>	<b>588</b>	<b>Cloridrato de 5-[4-(1-Aminoetil)-3-metóxi-2-metilbenzoil]-isoquinolin-1(2H)-ona</b> <b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 11,58 (d, 1H), 8,51 (m, 3H), 8,46 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,66 (quad, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,53 (d, 3H) <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3400-2300, 1681, 1650 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> 337,1547, medido 337,1541. m/z teórico para C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> [M+H-NH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> 320,1281, medido 320,1277. m/z medido para C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> [M-H] <sup>-</sup> 335,30.

**PROTOCOLO XXV : PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) EM QUE X REPRESENTA -CH(OH)-**

[001331] Compostos de fórmula (I) em que X representa -CH(OH)- podem ser sintetizados de acordo com o **protocolo XX**, sem a etapa de oxidação final.

[001332] Intermediário **147** foi preparado a partir do intermediário **3** e intermediário **145** de acordo com o procedimento descrito para obter produto **P17**.

**Intermediário 147 :**

**terc-Butil-[(1*R*)-1-{3,5-difluór-4-[hidróxi(isoquinolin-5-il)metil]fenil}etil]-carbamato**

[001333] **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9,30 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,05 (amplo d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,65 (amplo d, 1H), 7,40



(amplo d, 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)

[001334] Intermediário **147** (1,44 g) foi cromatografado por cromatografia de alta pressão em um suporte quiral (coluna ChiralCell OJ, eluante: álcool n-propílico/heptano/dietilamina 10/90/0,1, detecção 270nm) para produzir os dois antípodas ópticos **148** (0,6 g) e **149** (0,53 g).

**Intermediário 148 :**

[001335] **Pureza ótica** (coluna OJ-H, eluante : álcool n-propílico/heptano/dietilamina 10/90/0,1, detecção 270nm) : >99%.

**Intermediário 149 :**

[001336] **Pureza ótica** (coluna OJ-H, eluante : álcool n-propílico/heptano/dietilamina 10/90/0,1, detecção 270nm) : 98%.

[001337] Uma solução do intermediário **149** (0,5 g) em cloreto de metileno (30 mL) é adicionada no decorrer de 10 minutos TFA (1,7 mL). A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 20 h antes de ser concentrada em vácuo. O resíduo é apreendido em água e tratado com 20% de hidróxido de sódio e extraído com cloreto de metileno, e a fase orgânica é secada em MgSO<sub>4</sub>. A evaporação sob pressão reduzida produz o intermediário **150** (0,25 g).

**Intermediário 150 :**

**{4-[(1*R*)-1-Aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolin-5-il)metanol, enantiômero 1**

[001338] **Pureza ótica** (eletroforese capilar: CE padrão, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,05M, pH2,5 -H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>cc/HS α-ciclodextrina, detecção 233nm) : 99%.

[001339] Intermediário **148**, tratado de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **150**, produziu o intermediário **692** :

**Intermediário 692 :**

**{4-[(1*R*)-1-Aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolin-5-il)metanol, enantiômero 2**

[001340] **Pureza ótica** (eletroforese capilar: CE padrão, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>



0,05M, pH2,5 -H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>cc/HS  $\alpha$ -ciclodextrina, detecção 233nm) : >99%.

[001341] Intermediário **151** foi preparado a partir do intermediário **3** e intermediário **146** de acordo com o procedimento descrito para obter produto **P17**.

**Intermediário 151 :**

**terc-Butil-[(1S)-1-{3,5-difluor-4-[hidróxi(isoquinolin-5-il)metil]fenil}-etil]-carbamato**

[001342] <sup>1</sup>H RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9,30 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,05 (amplo d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,65 (amplo d, 1H), 7,40 (amplo d, 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)

[001343] Intermediário **151** (1,2 g) foi cromatografado por cromatografia de alta pressão em um suporte quiral (coluna ChiralCell OJ, eluante : álcool n-propílico/heptano/dietilamina 10/100/0,1, detecção 270nm) para produzir os dois antípodas ópticos **152** (0,42 g) e **153** (0,59 g).

**Intermediário 152 :**

[001344] **Pureza ótica** (coluna OJ-H, eluante : etanol/heptano/dietilamina 70/30/0,1 a 5/95/0,1, detecção 275nm) : >98%

**Intermediário 153 :**

[001345] **Pureza ótica** (coluna OJ-H, eluante : etanol/heptano/dietilamina 70/30/0,1 a 5/95/0,1, detecção 275nm) : >99%.

[001346] Intermediário **153**, tratado de acordo com o protocolo descrito para o intermediário **150**, produziu o intermediário **154** (0,25 g).

**Intermediário 154 :**

**{4-[(1S)-1-Aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolin-5-il)metanol, enantiômero 1**

[001347] **Pureza ótica** (eletroforese capilar: CE padrão, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>



0,05M, pH2,5 -H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>cc/HS  $\alpha$ -ciclodextrina, detecção 233nm) : >99%.

[001348] Intermediários **150**, **154** e **692** são convertidos em cloridratos por tratamento com uma solução a 2N de HCl em etil éter:

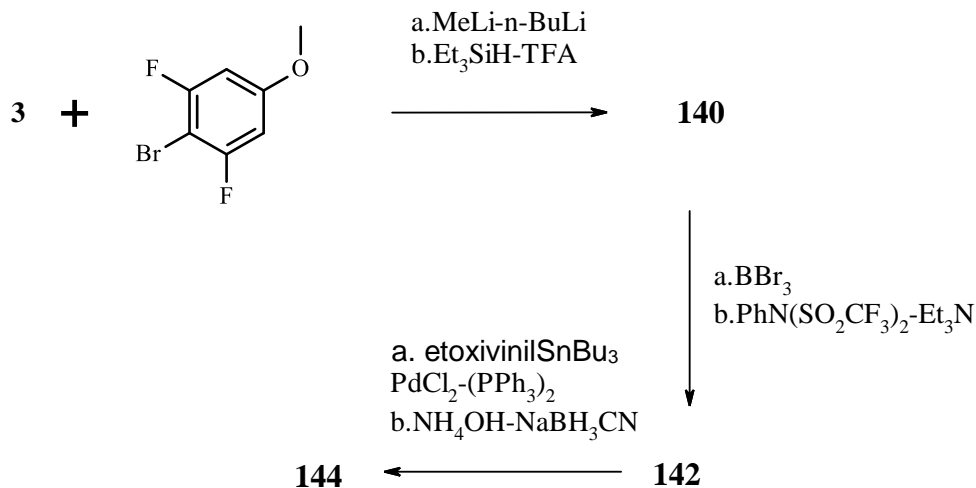
<b>Produto</b>	<b>Obtido a partir de</b>	<b>Nomenclatura</b> <b>Descrição analítica</b>
<b>P20</b>	<b>150</b>	<b>Dicloridrato de {4-[(1<i>R</i>)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}-(isoquinolin-5-il)metanol, enantiômero 1</b> <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : $\delta$ 9,82 (s, 1H), 8,73 (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 <sup>-1</sup> ) : 3231 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 315,1309, medido 315,1294. <b>Pureza ótica</b> (eletroforese capilar: CE padrão, NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 0,05M, pH2,5 -H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> cc/HS $\alpha$ -ciclodextrina, detecção 233nm) : 99%.
<b>P21</b>	<b>154</b>	<b>Dicloridrato de {4-[(1<i>S</i>)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}-(isoquinolin-5-il)metanol, enantiômero 1</b> <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : $\delta$ 9,78 (s, 1H), 8,68 (amplo s, 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 <sup>-1</sup> ) : 3300-1900 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 315,1309, medido 315,1297. <b>Pureza ótica</b> (eletroforese capilar: CE padrão, NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 0,05M, pH2,5 -H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> cc/HS $\alpha$ -ciclodextrina, detecção 233nm) : 99%.
<b>P127</b>	<b>692</b>	<b>Dicloridrato de {4-[(1<i>R</i>)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}-(isoquinolin-5-il)metanol, enantiômero 2</b> <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : $\delta$ 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 <sup>-1</sup> ) : 3231, 3200-2300 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 315,1309, medido 315,1309. <b>Pureza ótica</b> (eletroforese capilar: CE padrão, NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 0,05M, pH2,5 -H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> cc/HS $\alpha$ -ciclodextrina, detecção 233nm) : 99%.

**PROTOCOLO XXVI: PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) EM QUE X REPRESENTA -CH<sub>2</sub>-**

[001349] Compostos de fórmula (I) em que X representa -CH<sub>2</sub>- pode ser sintetizado de acordo com os procedimentos descritos abaixo:



[001350] Por meio de exemplo, a síntese do intermediário **144** (1-[3,5-difluór-4-(isoquinolin-5-ilmetil) fenil] etanamina) :



#### Intermediário 140 :

#### **(5-(2,6-Difluór-4-metoxibenzil)isoquinolina)**

##### Etapas 1 :

[001351] A uma solução de 4-bromo-3,5-difluoroanisol comercial (25 g, 112 mmoles) em THF anidroso (44 mL) resfriada a -70°C é adicionada uma solução de 2,5 N de *n*-BuLi em ciclo-hexano (44 mL, 110 mmoles) no decorrer de 35 minutos. A mistura resultante é agitada a -70°C durante 35 minutos, e em seguida uma solução (17 g, 108 mmoles) do intermediário **3** em THF (300 mL) é adicionada, a temperatura sendo mantida abaixo -70°C. A mistura reacional é agitada durante uma hora a -70°C, e em seguida hidrolisada com água. A fase orgânica é extraída com Et<sub>2</sub>O, secada em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada em vácuo. O resíduo é purificado em Lichroprep RP18 40-60 (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA 95/5/0,1). O intermediário esperado (15,7 g) é obtido na forma de um sólido branco.

[001352] <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,60 (s, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,85-7,95 (2m, 2H), 6,65-6,75 (d, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 6,0-8,0 (m, 1H)

[001353] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3248, 1050-1200, 1705, 1666

##### Etapas 2 :



[001354] O intermediário obtido acima (850 mg, 2,82 mmoles) dissolvido em ácido trifluoroacético (35 mL) é tratado com trietilsilano (4,5 mL, 28,2 mmoles) em temperatura ambiente. A mistura resultante é aquecida durante 1 hora a 70°C. A mistura reacional é vertida em uma mistura de água e gelo, e em seguida uma solução de hidróxido de sódio aquosa a 40% é adicionada. A fase orgânica é extraída com acetato de etila e lavada com água, secada em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada em vácuo. O resíduo obtido é purificado por cromatografia *flash* em sílica (eluante : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt, gradiente 100-0 a 70-30). O intermediário **140** (400 mg) é obtido na forma de um sólido branco.

[001355] <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,30 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,80 (s, 3H)

[001356] IR (cm<sup>-1</sup>) : 1138

#### **Intermediário 142 :**

#### **3,5-Difluór-4-(isoquinolin-5-ilmetil)fenil trifluorometanossulfonato**

##### **Etapas 1 :**

[001357] A uma solução do intermediário **140** (8 g, 20 mmoles) em cloreto de metileno (160 mL) resfriada a -70°C é adicionada uma solução a 1N de BBr<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (48 mL, 48 mmoles). A mistura reacional é agitada durante 2 dias em temperatura ambiente. A mistura reacional é resfriada a -70°C e tratada com 50 mL de metanol no decorrer de 20 minutos e é em seguida retornada para a temperatura ambiente, e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo é aquecido em refluxo em 160 mL de metanol durante 1½ h e é em seguida concentrado em vácuo. O intermediário esperado (6,9 g) é obtido na forma de seu bromidrato.

[001358] <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,35 (amplo s, 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)



[001359] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1647-1633, 2500-3100

Etapas 2 :

[001360] A uma solução do intermediário obtido acima (500 mg, 1,8 mmoles) e trietilamina (1,8 g, 18 mmoles) em 35 mL de cloreto de metileno resfriado a -78°C é adicionada *N*-fenilbistrifluorometanossulfonimida (1 g, 2,8 mmoles) no decorrer de um minuto. A mistura reacional é agitada durante 1 hora a -78°C e um adicional de 1 mL de Et<sub>3</sub>N é adicionada. Depois de agitar durante 1 hora a -78°C, a mistura reacional é hidrolisada a -78°C por adição de água. A fase orgânica é lavada com uma solução de NaCl aquosa saturada, secada em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia *flash* em sílica (eluante CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt: 100-0 a 80-20). São obtidos 230 mg do intermediário **142** na forma de um óleo.

[001361] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,40 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 4,50 (s, 2H)

[001362] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1427-1138, 1210

**Intermediário 144 :**

**1-[3,5-Difluor-4-(isoquinolin-5-ilmetil)fenil]etanamina**

Etapas 1 :

[001363] A uma solução, desgaseificada com nitrogênio, do intermediário **142** (500 mg, 1,23 mmoles) em DMF (5 mL) são adicionados 60 mg (0,22 mmole) de trifetilfosfina, 15 mg (0,066 mmol) de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 160 mg (3,77 mmoles) de LiCl e 530 mg (1,46 mmoles) de (1-etóxi-vinil)-tributylestanho. A mistura é aquecida a 70°C durante 5 horas, e em seguida agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura é tratada com uma solução de HCl aquosa a 1N e agitada em temperatura ambiente e é em seguida tornada básica com uma solução de NH<sub>4</sub>OH a 28%. A fase orgânica é extraída com AcOEt e lavada com uma solução de NaCl aquosa, secada em MgSO<sub>4</sub>, filtrada



e evaporada até a secura. O resíduo é purificado por cromatografia *flash* em sílica (eluante : gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt : 100-0 a 90-10). O intermediário esperado (150 mg) é obtido.

[001364] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,35 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,60 (s, 3H)

[001365] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1685, 1620, 1579, 1315, 860-831-761

#### Etapas 2 :

[001366] A uma solução do intermediário obtido acima (650 mg, 2,18 mmoles) em 13 mL de metanol é adicionado acetato de amônio (2,4 g, 31 mmoles), e em seguida peneira molecular em pó a 4 Å. Depois de 20 minutos, cianoboroidreto de sódio (120 mg, 1,9 mmoles) é adicionada. A mistura reacional é agitada durante a noite em temperatura ambiente. A solução é filtrada para remover a peneira molecular, e em seguida o filtrado é evaporado em vácuo. O resíduo é tratado com 20% de HCl ao qual acetato de etila é adicionado. A fase aquosa é decantada, tornada básica por adição de 20% de NaOH e extraída duas vezes com cloreto de metileno. A fase orgânica é em seguida secada em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia *flash* em sílica (eluante : gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOH : 97-3 a 90-10). O intermediário **144** (260 mg) é obtido na forma de um óleo.

[001367] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,40 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,95 (quad., 1H), 1,25 (d, 3H), 1,95 (m, 2H)

[001368] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1309, 3200-3400

#### Intermediário 530 :

**N-[(1*R*)-1-{4-[(1-Etoxiisoquinolin-5-il)metil]-3-metoxifenil}etil]-2,2,2-trifluoroacetamida**

[001369] Obtido por desidroxilação (de acordo com as condições



descritas para o intermediário **140**) de álcool **677**, preparado por acoplamento de **676** e **3**

[001370] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,2 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,8 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 4,5 (quad., 2H), 4,25 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,45 (m, 6H)

[001371] **<sup>19</sup>F RMN**: -73

**Intermediário 678 :**

**2,2,2-Trifluór-*N*-{1-[3-fluór-4-(isoquinolin-5-ilmetil)fenil]etil}acetamida**

[001372] Obtido por desidroxilação (de acordo com as condições descritas para o intermediário **140**) de álcool **543**, preparado por acoplamento de **18** e **124**

[001373] **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,80 (d, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,00 (amplo d, 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)

[001374] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3430, 3050, 1703, 1555

[001375] Os intermediários de cetona protegidos na forma de trifluór-acetamidas foram deprotegidos em um meio básico para produzir os produtos finais, de acordo com o exemplo do intermediário **56**. Os intermediários obtidos são convertidos em cloridratos por tratamento com uma solução de HCl a 2N em etil éter.

Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
<b>P19</b>	<b>144</b>	<p><b>Dicloridrato de 1-[3,5-difluór-4-(isoquinolin-5-ilmetil)-fenil]-etanamina</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,90 (s, 1H), 8,80 (m, 3H), 8,80 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 1,55 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3000-2500</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 299,1360, medido 299,1368</p>



<b>Produto</b>	<b>Obtido a partir de</b>	<b>Nomenclatura</b> <b>Descrição analítica</b>
<b>P101</b>	<b>530</b>	<b>Cloridrato de 5-{4-[(1<i>R</i>)-1-aminoetil]-2-metoxibenzil}-isoquinolin-1(2<i>H</i>)-ona</b> <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 11,29 (m, 1H), 8,38 (amplo s, 3H), 8,11 (amplo d, 1H), 7,44 (amplo d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,28 (amplo s, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,94 (amplo d, 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 <sup>-1</sup> ) : 3300-2400, 3173, 1641, 1263, 1036, 782 HRMS (ESI) : m/z teórico para C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 309,1603, medido 309,1614.
<b>P125</b>	<b>678</b>	<b>Dicloridrato de 1-[3-flúor-4-(isoquinolin-5-ilmetil)fenil]-etanamina</b> <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : δ 9,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,62 (amplo s, 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 <sup>-1</sup> ) : 2552-2505, 2083-1984-1855, 1645-1609, 877-839-815 HRMS (ESI) : m/z teórico para C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 281,1454, medido 281,1466

## PROTOCOLO XXVII

[001376] Quando Ry<sub>3</sub> representa:

- um grupo -C(=O)-CHRy<sub>4</sub>-NHRy<sub>5</sub> em que Ry<sub>4</sub> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila e Ry<sub>5</sub> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo metila, ou

- um grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila que pode ser substituído por um grupo hidroxila, ou

- um grupo -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquila, ou

- um grupo ciclo-hexila, ou

- um grupo metilsulfonila,

[001377] os seguintes protocolos foram usados.

[001378] Os produtos finais foram preparados a partir dos



intermediários ou produtos finais descritos acima:

**Intermediário 418 :**

**(1-Amino-4,6-difluór-2,3-di-hidro-1*H*-inden-5-il)(1-etoxiisoquinolin-5-il)metanona**

[001379] A uma solução do intermediário **417** (2,6 g, 5,5 mmoles) em cloreto de metileno (20 mL) é adicionado ácido trifluoroacético (2 vezes 2,07 mL). A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 18h e é em seguida diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e tratada com hidróxido de sódio a 1N. A fase orgânica é lavada com água, e em seguida secada em MgSO<sub>4</sub> e concentrada em vácuo. O intermediário **418** (2 g) desse modo obtido é usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[001380] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,50 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,60 (quad, 2H), 4,30 (t e 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)

[001381] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3390, 1667, 1633, 1567, 814-757

**Intermediário 421 :**

**[4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorofenil](1-etoxiisoquinolin-5-il)metanona**

[001382] Obtido a partir de **172** de acordo com o **protocolo XXVII**

[001383] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,50 (d, 1H), 8,2-8,1 (dd, 2H), 8,00 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,55 (quad, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (s, 6H)

[001384] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3371, 3302, 1668

**Intermediário 426 :**

**(1-Amino-4,6-difluór-2,3-di-hidro-1*H*-inden-5-il)(1-etoxiisoquinolin-5-il)-metanona**

[001385] Obtido a partir de **425** de acordo com o **protocolo XXVII**

[001386] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,50 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,60 (quad, 2H), 4,30 (t e



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)

[001387] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3390, 1666, 1633, 1567, 814-757

**Intermediário 435 :**

**{4-[(1S)-1-Aminoetil]-2,6-difluorofenil}(1-etoxiisoquinolin-5-il)metanona**

[001388] Obtido a partir de **165** de acordo com o **protocolo XXVII**

[001389] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,60 (quad, 2H), 4,05 (quad, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (d, 3H)

[001390] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3380, 3317, 1669, 1633

**Intermediário 468 :**

**{4-[(1R)-1-Aminoetil]-2,6-difluorofenil}(1-etoxiisoquinolin-5-il)metanona**

[001391] Obtido a partir de **170** de acordo com o **protocolo XXVII**

[001392] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,60 (quad, 2H), 4,05 (quad, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (d, 3H)

[001393] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3381, 3314, 1670

**Intermediário 752 :**

**[4-(1-Aminoetil)-2,6-difluorofenil](1-etoxiisoquinolin-5-il)metanona**

[001394] Obtido a partir de **127** de acordo com o **protocolo XXVII**

[001395] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,54 (amplo d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,13 (amplo d, 1H), 8,02 (amplo d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,31 (m, 2H), 4,57 (quad, 2H), 4,06 (quad, 1H), 2,01 (amplo s, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,30 (d, 3H)

[001396] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3375-3310, 1671

[001397] LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 356

[001398] As aminas obtidas foram convertidas em intermediários de amido de acordo com os seguintes protocolos:



**Intermediário 419 :**

***tert*-Butil [2-({5-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-4,6-difluór-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il}amino)-2-oxoetil]carbamato**

[001399] A uma solução de **418** (0,8 g, 2,1 mmoles) em CH<sub>3</sub>CN (16 mL) são adicionados em sucessão 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,1 eq.), *N,N'*-diciclo-hexilcarbodiimida (0,71 g), *N-tert*-butóxi-carbonil-glicina (0,38 g). A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 3 dias. O precipitado é filtrado e lavado com CH<sub>3</sub>CN, e o filtrado é concentrado em vácuo. O resíduo é cromatografado em sílica-gel usando um eluante de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt: 80/20 a 60/40. O intermediário **419** (1,16 g) é obtido na forma de um sólido amorfo.

[001400] <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,0 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 5,40 (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)

[001401] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3350, 1720, 1667,1586

**Intermediário 427 :**

***tert*-Butil [2-({5-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-4,6-difluór-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il}amino)-2-oxoetil]carbamato**

[001402] Obtido de acordo com o mesmo protocolo a partir de **426**

[001403] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,20 (2d, 2H), 8,0 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 5,40 (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)

[001404] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3350, 1720, 1667,1586

**Intermediário 765 :**

***tert*-Butil-(2-([(1*R*)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}-etil]-amino)-2-oxoetil)carbamato**

[001405] A uma solução de **468** (1 g, 2,8 mmoles) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) são adicionados em sucessão 1-hidroxibenzotriazol (0,37 g, 2,8



mmoles), cloridrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,59 g, 2,8 mmoles), *N*-*terc*-butóxi-carbonil-glicina (0,49 g, 2,8 mmoles) e Et<sub>3</sub>N (0,78 mL, 5,6 mmoles). A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A mistura é diluída com cloreto de metileno e lavada com hidróxido de sódio a 1N, HCl a 1N e água. A fase orgânica é secada em MgSO<sub>4</sub>, e em seguida concentrada em vácuo. Produto **765** (1,1 g) é obtido na forma de um sólido branco.

[001406] <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,2 (dd, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,0 (t, 1H), 5,02 (quint, 1H), 4,55 (quad, 2H), 3,58 (dd, 2H), 1,48 (t, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,4 (s, 9H)

[001407] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3304, 1714, 1675, 1654

#### **Intermediário 436 :**

***terc*-Butil-(2-[[[(1*S*)-1-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}-etil]-amino}-2-oxoetil)carbamato**

[001408] Obtido de acordo com o mesmo protocolo a partir de **435**

[001409] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,2-8,1 (dd, 2H), 8,05 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,55 (quad, 2H), 3,65-3,5 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (d, 3H), 1,35 (s, 9H)

[001410] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3311, 1717, 1672, 1637

#### **Intermediário 742 :**

***terc*-Butil-{2-[(2-{4-[(1-etoxiisoquinolin-5-il)carbonil]-3,5-difluorofenil}propan-2-il)amino]-2-oxoetil}carbamato**

[001411] Obtido de acordo com o mesmo protocolo a partir de **421**

[001412] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,55 (quad, 2H), 3,55 (d, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s, 9H)

[001413] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3500-3200, 1667

[001414] Intermediários **419**, **427**, **468**, **436**, **742** obtidos foram



deprotegidos em um meio ácido para produzir os produtos finais, de acordo com o procedimento descrito para o produto **P17**.

[001415] As amidas foram da mesma forma obtidas por reação de acordo com os seguintes protocolos:

**Intermediário 224 :**

**terc-Butil-{2-[(1-{3,5-diflúor-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)carbonil]-fenil)-etil)amino]-2-oxoetil}carbamato**

[001416] A uma solução a -10°C, de *N-terc*-butóxi-carbonil-glicina (0,48 g, 2,8 mmoles), Et<sub>3</sub>N (0,38 mL, 2,7 mmoles) em THF (5 mL) tratada com etil cloroformiato (0,26 mL, 2,7 mmoles) é adicionado lentamente uma solução de **P17** (1 g, 2,7 mmoles) e Et<sub>3</sub>N (0,42 mL, 3 mmoles) em uma mistura de DMF/THF (13 mL/7,6 mL). A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 20 h. A mistura reacional é vertida em água e extraída com AcOEt, secada, e em seguida concentrada. O resíduo é cromatografado em sílica-gel *via* um depósito sólido usando um eluante de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH: 97/3. Produto **224** (0,46 g) é obtido.

[001417] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,62 (m, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,97 (t, 1H), 4,99 (quint, 1H), 3,58 (d, 1H), 1,38 (amplo s, 12H)

[001418] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3305

[001419] LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 485

**Intermediário 320 :**

**terc-Butil-{(2S,3S)-1-[(1-{3,5-diflúor-4-[(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-carbonil]-fenil)etil)amino]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamato**

[001420] Obtido de acordo com o mesmo protocolo a partir de **P17** usando *N-terc*-butóxi-carbonil-(L)-isoleucina. O intermediário **320** foi convertido diretamente em **P55** por tratamento de acordo com o protocolo descrito para o **P17**.



**Intermediário 392 :**

**terc-Butil-{2-[(1-{3,5-diflúor-4-[(1-oxo-1,2-di-hidroisoquinolin-5-il)carbonil]-fenil}-etil)-amino]-2-oxoetil}metilcarbamato**

[001421] Obtido de acordo com o mesmo protocolo a partir de **P17** usando metil-N-*terc*-butóxi-carbonil-glicina

[001422] <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,32 (m, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,15 (amplo d, 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)

[001423] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3303, 3200-2500, 1699, 1672, 1660, 1632

**Intermediário 420 :**

**terc-Butil-(2-{[(1S)-1-{3-metil-4-[(1-oxo-1,2-di-hidroisoquinolin-5-il)carbonil]-fenil}etil]amino}-2-oxoetil)carbamato**

[001424] Obtido de acordo com o mesmo protocolo a partir de **P53** usando N-*terc*-butóxi-carbonil-glicina

[001425] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,50 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,60 (d, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (m, 12H)

[001426] IR (cm<sup>-1</sup>) : 3600-2500, 1695, 1633, 1505

[001427] LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 463

[001428] Os intermediários desse modo obtidos foram deprotegidos em um meio ácido para produzir os produtos finais, de acordo com o procedimento descrito para o produto **P110** quando eles são protegidos na forma de *terc*-butil-carbamatos.

[001429] As aminas obtidas foram convertidas em intermediários de alquila de acordo com os seguintes protocolos:

**Intermediário 469 :**

**{2,6-Diflúor-4-[(1R)-1-{[2-(tetra-hidro-2H-piran-2-ilóxi)etil]amino}etil]-fenil}-(1-etoxiisoquinolin-5-il)metanona**



[001430] A uma solução de **468** (1 g, 2,8 mmoles) em DMF (10 mL) são adicionados  $K_2CO_3$  (1,2 g, 8,4 mmoles) e 2-(2-bromoetóxi)-tetra-hidro-2H-piran (0,46 mL, 3,08 mmoles). A mistura é aquecida a 80°C durante 20 h. O solvente é evaporado em vácuo, o resíduo é apreendido em água e extraído com cloreto de metileno, e a fase orgânica é secada em  $MgSO_4$ , e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo é cromatografado em sílica-gel usando um eluante de  $CH_2Cl_2/EtOH$  : 98-2. Produto **469** (0,59 g) é obtido na forma de um óleo.

[001431]  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  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 e 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 e m, 7H), 1,30 (d, 3H)

[001432] IR ( $cm^{-1}$ ) : 3333, 1674

**Intermediário 437 :**

**{2,6-Diflúor-4-[(1S)-1-[[2-(tetra-hidro-2H-piran-2-ilóxi)etil]amino}etil]-fenil}-(1-etoxiisoquinolin-5-il)metanona**

[001433] Obtido de acordo com o mesmo protocolo a partir do intermediário **435**

[001434]  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  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 e 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 e m, 7H), 1,30 (d, 3H)

[001435] IR ( $cm^{-1}$ ) : 3328, 1671

**Intermediário 285 :**

**[2,6-Diflúor-4-(1-[[2-(tetra-hidro-2H-piran-2-ilóxi)etil]amino}etil)fenil](1-etoxiisoquinolin-5-il)metanona**

[001436] Este procedimento foi da mesma forma usado para



preparar o intermediário **285**, mistura racêmica dos intermediários **469** e **437**.

**Intermediário 422 :**

**[2,6-Diflúor-4-(2-{[2-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-ilóxi)etil]amino}propan-2-il)-fenil]-(1-etoxiisoquinolin-5-il)metanona**

[001437] Obtido de acordo com o mesmo protocolo a partir de **421**

[001438] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 4,57 (quad e 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)

**Intermediário 516 :**

**(2,6-Diflúor-4-((1*R*)-1-[(2-metoxietil)amino]etil)fenil)(1-etoxiisoquinolin-5-il)metanona**

[001439] A uma solução de **468** (1 g, 2,8 mmoles) em DMF (15 mL) são adicionados Et<sub>3</sub>N (1,18 mL, 8,4 mmoles) e 2-bromoetil metil éter (0,29 mL, 3,1 mmoles). A mistura é aquecida a 70°C durante 4 dias. A mistura é decantada na presença de água e de cloreto de metileno, e a fase orgânica é lavada com água, e em seguida com uma solução de NaCl saturada. Depois da secagem em MgSO<sub>4</sub> e concentração em vácuo, o resíduo é cromatografado em sílica-gel usando um eluante de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt : 50/50. Produto **516** (0,46 g) é obtido na forma de um óleo.

[001440] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 4,6 (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)

[001441] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3325

[001442] **LCMS [M+H]<sup>+</sup>** = 414

[001443] **Pureza ótica** (coluna OJ-H, eluante : metanol/dietilamina 100/0,1, detecção 254nm) : >98,8%.



**Intermediário 517 :****(2,6-Diflúor-4-((1S)-1-[(2-metoxietil)amino]etil)fenil)(1-etoxiisoquinolin-5-il)metanona**

[001444] Obtido de acordo com o mesmo protocolo a partir de **435**

[001445] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 4,6 (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)

[001446] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3325

[001447] **LCMS [M+H]<sup>+</sup>** = 414

[001448] **Pureza ótica** (coluna OJ-H, eluante : metanol/dietilamina 100/0,1, detecção 254nm) : >99%.

**Intermediário 753 :****[2,6-Diflúor-4-(1-[[2-(metilsulfonil)etil]amino]etil)fenil](1-etóxiisoquinolin-5-il)metanona**

[001449] A uma solução de **752** (0,7 g, 2,09 mmoles) em 1,4-dioxano (7,5 mL) são adicionados diisopropil-etil-amina (0,47 mL, 3,3 mmoles) e metil-vinil-sulfona (1,09 mL, 1,2 mmoles). A mistura é aquecida a 90°C durante 8 dias. A mistura é decantada na presença de água e de cloreto de metileno, e a fase orgânica é lavada com uma solução NH<sub>4</sub>Cl saturada, e em seguida com uma solução de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturada. Depois da secagem em MgSO<sub>4</sub> e concentração em vácuo, o resíduo é cromatografado em sílica-gel usando um eluante de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH : 100/0 a 95/5. Produto **753** (0,46 g) é obtido na forma de um óleo.

[001450] **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,53 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,58 (quad, 2H), 3,88 (quad, 1H), 3,23 (quad, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,29 (d, 3H)

[001451] **IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3339, 1671, 1371, 1119

[001452] Intermediários **422**, **437**, **469**, **516**, **517**, **753** obtido foram



deprotegidos em um meio ácido para produzir os produtos finais, de acordo com o procedimento descrito para o produto **P17**.

Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
<b>P38</b>	<b>P17</b>	<p><b>Cloridrato de <i>N</i>-(1-{3,5-difluór-4-[(1-oxo-1,2-di-hidroisoquinolin-5-il)carbonil]fenil}etil)glicinamida</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,70 (m, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 1,45 (d, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3100-3000, 3000-2800, 1672</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 386,1316, medido 386,1315</p>
<b>P48</b>	<b>285</b>	<p><b>Cloridrato de 5-(2,6-difluór-4-{1-[(2-hidroxi)etil]amino}etil)-benzoil)isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70-11,60 (s, 1H), 10,0-9,0 (2m, 2H), 8,55 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,77-7,55 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 5,5-5,0 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,95-2,80 (2m, 2H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3350, 2844-2400, 1687-1674, 1633</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 373,1364, medido 373,1362</p>
<b>P54</b>	<b>P17</b>	<p><b>Cloridrato de <i>N</i>-(1-{3,5-difluór-4-[(1-oxo-1,2-di-hidroisoquinolin-5-il)carbonil]fenil}etil)-L-isoleucinamida</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,65 (amplo s, 1H), 9,25 (2d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,12 (pico não resolvido, 3H), 7,90 (2d, 1H), 7,60 (2t, 1H), 5,10 (quint, 1H), 3,72 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,60-1,05 (m, 3H), 0,95-0,85 (m, 6H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3600-2300, 1689, 1661, 1630</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 442,194223, medido 442,1939</p>
<b>P69</b>	<b>P17</b>	<p><b>Cloridrato de <i>N</i>-(1-{3,5-difluór-4-[(1-oxo-1,2-di-hidroisoquinolin-5-il)carbonil]fenil}etil)-<i>N</i>-metilglicinamida</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,80 (m, 2H), 8,52 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 5,05 (quint, 1H), 3,80 (AB, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,45 (d, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3700-2000, 1689, 1672, 1632</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
		<b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> 400,1473, medido 400,1456
<b>P76</b>	<b>419</b>	<p><b>Cloridrato de <i>N</i>{4,6-difluór-5-[(1-oxo-1,2-di-hidroisoquinolin-5-il)carbonil]-2,3-di-hidro-1<i>H</i>-inden-1-il}glicinamida</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,60 (m, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 5,40 (quad, 1H), 3,65 (2d, 2H), 3 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,00 (m, 1H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3300-2300, 3289, 1652, 1628, 1544</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 398,1316, encontrado 398,1304.</p> <p>Pureza ótica (SFC: AD 5μM coluna 4,6x250 mm; eluante: CO<sub>2</sub> / (metanol/butilamina:100/0,5) : 65/35; detecção: 255nm) : &gt;99%. (ausência de <b>P79</b>)</p>
<b>P77</b>	<b>P53</b>	<p><b>Cloridrato de <i>N</i>[(1<i>S</i>)-1-{3-metil-4-[(1-oxo-1,2-di-hidroisoquinolin-5-il)carbonil]fenil}etil]glicinamida</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,50 (m, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,10 (m, 3H), 7,65 (dd, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,00 (quint, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,40 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3650-2080, 1675-1660, 1600, 1557, 832-688</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 364,1661, medido 364,1648</p>
<b>P78</b>	<b>422</b>	<p><b>Cloridrato de 5-(2,6-difluór-4-{2-[(2-hidroxi)etil]amino}propan-2-il)benzoil)isoquinolin-1(2<i>H</i>)-ona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (amplo s, 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 (amplo s, 6H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3500-2000, 1660, 1627</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 387,1520, medido 387,1517.</p>
<b>P79</b>	<b>427</b>	<b>Cloridrato de <i>N</i>{4,6-difluór-5-[(1-oxo-1,2-di-hidroisoquinolin-5-il)carbonil]-2,3-di-hidro-1<i>H</i>-inden-1-il}glicinamida</b>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
		<p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,60 (m, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 5,40 (quad, 1H), 3,65 (2d, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,00 (m, 1H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3300-2300, 3289, 1652, 1628, 1544</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 398,1316, medido 398,1334.</p> <p><b>Pureza ótica</b> (SFC: AD 5μM coluna 4,6x250 mm; eluante: CO<sub>2</sub> / (metanol/butilamina:100/0,5) : 65/35; detecção: 255nm) : &gt;99%. (ausência de <b>P76</b>)</p>
<b>P83</b>	<b>436</b>	<p><b>Cloridrato de N-[(1S)-1-{3,5-difluór-4-[(1-oxo-1,2-di-hidroisoquinolin-5-il)carbonil]fenil}etil]-glicinamida</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,65 (amplo s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,30-7,90 (amplo s, 3H), 7,90 (dd, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,30 (d, 2H), 5,05 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 1,45 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3318, 3200-2500, 1692, 1674</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 386,1316, medido 386,1300.</p> <p>α<sub>D</sub> (589 nM) = -59,93 (c = 1, DMSO) a 20°C</p>
<b>P84</b>	<b>437</b>	<p><b>Cloridrato de 5-(2,6-difluór-4-[(1S)-1-[(2-hidroxietil)amino]-etil]-benzoil)isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 5,24 (t, 1H), 4,53 (q, 1H), 3,69 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 1,63 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3500-3200, 3200-2200, 1685, 1620</p> <p><b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 373,1364, medido 373,1350.</p> <p>α<sub>D</sub> (589 nM) = -1,7 (c = 0,01, DMSO) a 20°C</p>
<b>P89</b>	<b>469</b>	<p><b>Cloridrato de 5-(2,6-difluór-4-[(1R)-1-[(2-hidroxietil)amino]-etil]-benzoil)isoquinolin-1(2H)-ona</b></p> <p><b><sup>1</sup>H RMN</b> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,80 (amplo s, 1H), 10,80-10,30 (2 amplo s, 2H), 8,52 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (d+t, 3H), 7,40 (d, 2H), 5,25 (t, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,95-2,70 (m, 2H), 1,65 (d, 3H)</p> <p><b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3500-2700, 3200-2700, 1685-1672</p>



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
		<b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> 373,1364, medido 373,1348. $\alpha_D$ (589 nm) = 1,29 (c = 1, DMSO) a 20°C
P97	468	<b>Cloridrato de 5-(2,6-difluór-4-((1R)-1-[(2-metoxietil)amino]-etil)-benzoil)isoquinolin-1(2H)-ona</b> <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : $\delta$ 11,66 (m, 1H), 9,67-9,38 (2m, 2H), 8,54 (dd, 1H), 7,98 (amplo d, 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) <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3500-2000, 1671, 1630 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> 387,1520, medido 387,1524. <b>Pureza ótica</b> (SFC: OZ-H 5 $\mu$ M coluna 4,6x250 mm; eluante: CO <sub>2</sub> / (metanol/dietilamina:100/0,5) : 73/27; detecção: 254nm) : 98,7%.
P98	495	<b>Cloridrato de 5-(2,6-difluór-4-((1S)-1-[(2-metoxietil)amino]-etil)-benzoil)isoquinolin-1(2H)-ona</b> <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : $\delta$ 11,68 (m, 1H), 9,90-9,56 (2m, 2H), 8,54 (dd, 1H), 7,99 (amplo d, 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) <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3500-2000, 1693, 1662, 1627 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> 387,1520, medido 387,1524. <b>Pureza ótica</b> (SFC: coluna OZ-H 5 $\mu$ M 4,6x250 mm; eluante: CO <sub>2</sub> / (metanol/dietilamina:100/0,5) : 73/27; detecção: 254nm) : >99%. (ausência de P97)
P138	742	<b>Cloridrato de N-(2-(3,5-difluór-4-[(1-oxo-1,2-di-hidroisoquinolin-5-il)carbonil]fenil)propan-2-il) glicinamida</b> <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : $\delta$ 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) <b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b> : 3600-2000, 3303, 1672, 1628 <b>HRMS (ESI)</b> : m/z teórico para C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> 400,1473, medido 400,14518



Produto	Obtido a partir de	Nomenclatura Descrição analítica
P140	753	<p><b>Cloridrato de 5-[2,6-difluór-4-(1-[2-(metilsulfonil)etil]-amino)-etil]-benzoil]isoquinolin-1(2<i>H</i>)-ona</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,70 (m, 1H), 10,50-10,00 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,40-3,10 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,65 (d, 3H)</p> <p><sup>19</sup>F RMN: -111,7</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3100, 2800-2600, 1674-1634, 1276-1139</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 435,1190, medido 435,1152.</p>
P142	765	<p><b>Cloridrato de <i>N</i>[(1<i>R</i>)-1-{3,5-difluór-4-[(1-oxo-1,2-di-hidroiso-quinolin-5-il)carbonil]fenil}etil]glicinamida</b></p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12,0-11,5 (m, 1H), 9,0 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,2-7,8 (m, 3H), 7,55 (t, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,30 (d, 2H), 5,05 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 1,45 (d, 3H)</p> <p>IR (cm<sup>-1</sup>) : 3307, 3300-2000, 1691, 1673</p> <p>HRMS (ESI) : m/z teórico para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 386,1316, medido 386,1300.</p> <p>α<sub>D</sub> (589 nM) = +62,5 (c = 1, DMSO) a 20°C</p>

## ESTUDOS FARMACOLÓGICOS

### **Teste enzimático de ROCK1**

[001453] A avaliação dos efeitos dos compostos na atividade de ROCK1 humana quantificada medindo-se a fosforilação do substrato Ulight-RRRSLLLE (PLK) usando uma enzima recombinante humana e o método de detecção LANCE®.

### PROTOCOLO EXPERIMENTAL

[001454] O composto teste, o composto de referência ou água (controle) é misturado com a enzima (8,2 ng) em um tampão compreendendo 40 mM de Hepes/Tris (pH 7,4), 0,8 mM de EGTA/Tris, 8 mM de MgCl<sub>2</sub>, 1,6 mM de DTT e 0,008% de Tween 20.

[001455] A reação é em seguida iniciada adicionando-se 50 nM de substrato Ulight-RRRSLLLE (PLK) e 1 μM de ATP, e a mistura é



incubada durante 30 minutos em temperatura ambiente. Para as medições de controle basal, a enzima é excluída da mistura reacional.

[001456] Após a incubação, a reação é interrompida adicionando-se 13 mM de EDTA. Após 5 minutos, o anticorpo anti-fosfo-PLK rotulado com quelato de európio é adicionado. Após um adicional de 60 minutos, a transferência por fluorescência é medida em  $\lambda_{ex}=337$  nm,  $\lambda_{em}=620$  nm e  $\lambda_{em}=665$  nm usando uma leitora de microplaca (Envision, Perkin Elmer). A atividade enzimática é determinada dividindo-se o sinal medido em 665 nm por aquela medida em 620 nm (relação).

[001457] Os resultados são expressos na forma de uma percentagem de inibição da atividade enzimática de controle. O composto de inibição de referência padrão é estaurosporina, que é testada em cada experiência em várias concentrações para obter uma curva de inibição com base na qual o valor da  $IC_{50}$  (concentração que induz 50% de inibição) é calculado.

#### REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

[001458] Doe, C., Bentley, R., Behm, D.J., Lafferty, R., Stavenger, R., Jung, D., Bamford, M., Panchal, T., Grygielko, E., Wright, L.L., Smith, G.K., Chen, Z., Webb, C., Khandekar, S., Yi, T., Kirkpatrick, R., Dul, E., Jolivet, L., Marino, J.P. JR., Willette, R., Lee, D. e Hu, E. (2007), Novel Rho kinase inhibitors with anti-inflammatory e vasodilatory activities. J. Pharmacol. Exp. Ther., 320: 89.

<b>Composto de fórmula (I)</b>	<b>ROCK1(h), <math>IC_{50}</math> (M)</b>
<b>P9</b>	5,87E-09
<b>P17</b>	4,20E-09
<b>P19</b>	6,30E-08
<b>P24</b>	2,30E-08
<b>P27</b>	8,70E-09
<b>P42</b>	9,60E-09



<b>Composto de fórmula (I)</b>	<b>ROCK1(h), IC<sub>50</sub> (M)</b>
<b>P45</b>	5,00E-09
<b>P47</b>	6,78E-09
<b>P48</b>	7,45E-09
<b>P50</b>	5,40E-09
<b>P56</b>	1,65E-08
<b>P58</b>	3,85E-09
<b>P59</b>	1,95E-09
<b>P61</b>	5,35E-09
<b>P75</b>	1,04E-08
<b>P129</b>	2,05E-08
<b>P139</b>	8,75E-08

#### **Teste funcional (aorta de rato)**

#### ESTUDO DA REATIVIDADE VASCULAR EM SEGMENTOS AÓRTICOS DO RATO.

[001459] Após anestesia do animal, a aorta torácica é removida e imediatamente colocada em uma solução salina fisiológica (PSS). A aorta torácica proximal é limpa de tecido conjuntivo aderente e 4 anéis de aorta (3-4 mm) são cortados. O endotélio é removido mecanicamente sem danificar as células do músculo liso.

[001460] Os anéis sem endotélio são colocados em meio de PSS em banhos de órgãos isolados mantidos a 37°C na presença de carbogênio. A tensão isométrica dos anéis é registrada por meio de um sensor de força. Em sua tensão ideal, os anéis são submetidos a um período de equilíbrio durante o qual o meio fisiológico é substituído regularmente.

[001461] As preparações são em seguida contraídas duas vezes por meio de uma solução hiperpotássica (KCl 60 mM), cada uma das 2 contrações sendo seguida por lavagens sucessivas a fim de voltar para a tensão inicial. A ausência do endotélio é verificada após a



contração por um agonista do receptor  $\alpha_1$ -adrenérgico, fenilefrina (PHE,  $10^{-6}\text{M}$ ), seguido pela adição de carbacol ( $10^{-5}\text{M}$ ), um agonista do receptor muscarínico, que induz um relaxamento apenas na presença de endotélio. Os anéis são em seguida lavados regularmente com PSS durante 60 minutos a fim de remover os agentes farmacológicos.

[001462] Os anéis são recontráídos com PHE ( $10^{-6}\text{M}$ ) e em seguida, após a estabilização da contração, o produto ou seu solvente é adicionado em concentrações cumulativas, 5 concentrações testadas são:  $10^{-8}\text{M}$ ,  $10^{-7}\text{M}$ ,  $10^{-6}\text{M}$ ,  $10^{-5}\text{M}$  e  $3 \times 10^{-5}\text{M}$  (se o produto for dissolvido em DMSO) ou  $10^{-4}\text{M}$  (se  $\text{H}_2\text{O}$  for o solvente do produto).

#### ANÁLISE DOS RESULTADOS

[001463] A resposta contrátil é obtida em miligramas (mg). Os resultados são expressos pela média  $\pm$  SEM das respostas contráteis obtidas em pelo menos 2 ratos. As variações na tensão de cada produto são calculadas como a porcentagem da contração máxima induzida por PHE antes do produto ser adicionado, *de acordo com a fórmula:*

$$\% \text{ de contração } B(t) = [x \text{ (mg) tensão (composto) } B(t) / y \text{ (mg) tensão máxima (PHE) } B] \times 100.$$

[001464] As curvas de concentração-resposta obtidas são analisadas e permitem o valor de  $\text{IC}_{50}$  de cada produto ser determinado ( $\text{IC}_{50}$ : concentração de produto necessária para inibir 50% da contração máxima induzida por PHE), a estimativa do valor de  $\text{IC}_{50}$  das curvas de concentração-resposta sendo obtida por meio de regressão não linear.

Composto de fórmula (I)	Relaxamento (aorta do rato+PHE), $\text{IC}_{50}$ (M)
<b>P6</b>	2,00E-07
<b>P9</b>	3,30E-08
<b>P17</b>	1,40E-08
<b>P19</b>	2,30E-07



<b>Composto de fórmula (I)</b>	<b>Relaxamento (aorta do rato+PHE), IC<sub>50</sub> (M)</b>
<b>P21</b>	1,00E-06
<b>P24</b>	1,00E-08
<b>P27</b>	5,00E-08
<b>P42</b>	2,00E-07
<b>P45</b>	1,00E-07
<b>P47</b>	4,00E-08
<b>P48</b>	1,50E-07
<b>P50</b>	1,00E-07
<b>P56</b>	1,50E-07
<b>P58</b>	7,00E-08
<b>P59</b>	5,50E-07
<b>P61</b>	1,70E-07
<b>P75</b>	2,00E-07
<b>P129</b>	2,00E-06
<b>P139</b>	2,00E-06

#### **Avaliação da pressão arterial (ratos de SHR)**

[001465] O efeito dos inibidores de ROCK foi testado pela redução da pressão arterial (PA) que induzem em ratos espontaneamente hipertensos (SHR), após administração intravenosa (i.v.) e/ou administração oral. Em resumo, os SHRs foram anestesiados com isoflurano 2%, e uma sonda de telemetria (PAC40, Data Science International) foi implantada na aorta abdominal para registrar a AP e um cateter de polietileno foi implantado na veia jugular para a administração i.v..

[001466] Após a recuperação da cirurgia (2 a 3 semanas), a AP foi registrada continuamente durante 24 horas após a administração de inibidores de ROCK em doses de 1, 3, 10 e 30 mg/kg pela rotina i.v., e/ou por rotina oral. O efeito sobre a AP foi expresso como a percentagem de redução em relação à pressão arterial basal antes da administração do produto.



<b>Composto de fórmula (I)</b>	<b>rato SHR <math>\Delta</math>AP% máx, IV 3mg/kg</b>	<b>rato SHR <math>\Delta</math>AP% máx, PO 3mg/kg</b>
<b>P6</b>	-73,4	-35,6
<b>P9</b>	-67	-53,7
<b>P17</b>	-72,8	-56,6
<b>P19</b>	-39,6	-
<b>P24</b>	-68,2	-52,5
<b>P27</b>	-69	-54
<b>P42</b>	-59,9	-12,3
<b>P45</b>	-60,6	-24
<b>P47</b>	-62,7	-26,4
<b>P48</b>	-67,3	-29,2
<b>P50</b>	-58	-16,8
<b>P56</b>	-54,7	-
<b>P58</b>	-65,1	-52,7
<b>P59</b>	-40,3	-
<b>P61</b>	-59	-
<b>P75</b>	-49,8	-12,4
<b>P129</b>	-30,2	-18,4

#### COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICAS

[001467] Comprimidos obtidos por granulação úmida

<b>Constituintes</b>	<b>Quantidade %</b>
Composto de fórmula (I)	10
Pó de lactose normal	qs 100
Amido de milho	20
PVP K30	7
Amido de batata de carboximetila, sal sódico fracamente reticulado	3
Sílica coloidal	0,2
Estearato de magnésio	0,5



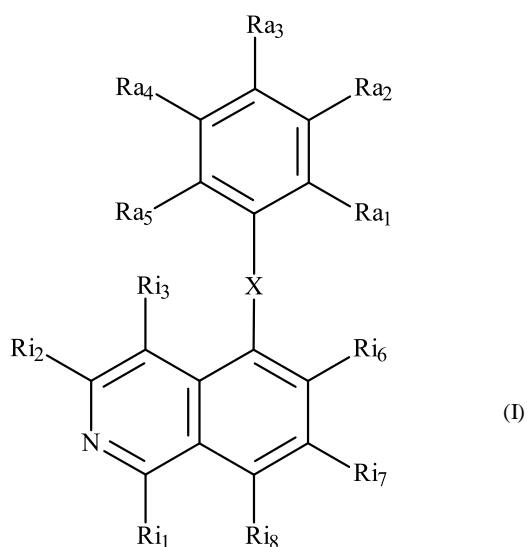
[001468] Comprimidos obtidos por compressão direta

<b>Constituintes</b>	<b>Quantidade %</b>
Composto de fórmula (I)	10
Lactose aglomerada	qs 100
Celulose microcristalina	25
Amido de batata de carboximetila, sal sódico fracamente reticulado	3
Sílica coloidal	0,2
Estearato de magnésio	0,5



## REIVINDICAÇÕES

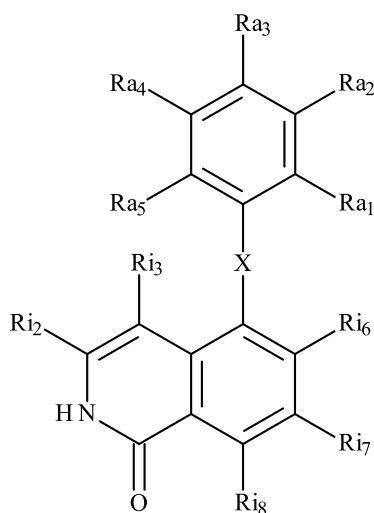
1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (I) :



em que:

- X representa um grupo -C(=O)-, -CH(OH)- ou -CH<sub>2</sub>-,
- R<sub>i1</sub> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo hidroxila,

sendo entendido que o composto de fórmula (I) em que R<sub>i1</sub> representa um grupo hidroxila pode ser representado pela seguinte forma tautomérica:



- R<sub>i2</sub> e R<sub>i3</sub>, que podem ser idênticos ou diferentes,



representam cada qual um átomo de hidrogênio, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquila ou um átomo de halogênio,

- Ri<sub>6</sub>, Ri<sub>7</sub> e Ri<sub>8</sub>, que podem ser idênticos ou diferentes, representam cada qual um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio,

- Ra<sub>1</sub> e Ra<sub>5</sub>, que podem ser idênticos ou diferentes, representam cada qual um átomo de hidrogênio ou halogênio, um grupo -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila ou um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila,

- Ra<sub>2</sub> representa um átomo de hidrogênio ou halogênio, um grupo hidroxila, um grupo -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, um grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, um heterociclo contendo nitrogênio tendo de 3 a 7 membros no anel, ou um grupo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR'R'',

- Ra<sub>3</sub> representa um átomo de hidrogênio, um grupo -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, um grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, um heterociclo contendo nitrogênio tendo de 3 a 7 membros no anel, ou um grupo -CR<sub>y1</sub>R<sub>y2</sub>NH(R<sub>y3</sub>),

- Ra<sub>4</sub> representa um átomo de hidrogênio ou halogênio, um grupo -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, um grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, ou um grupo -CR<sub>y1</sub>R<sub>y2</sub>NH(R<sub>y3</sub>),

sendo entendido que:

- Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>3</sub>, Ra<sub>4</sub> e Ra<sub>5</sub> podem não representar simultaneamente um átomo de hidrogênio,

- Ra<sub>3</sub> e Ra<sub>4</sub> podem não simultaneamente representar um grupo -CR<sub>y1</sub>R<sub>y2</sub>NH(R<sub>y3</sub>),

- Ra<sub>1</sub> e Ra<sub>2</sub> podem formar juntamente com os átomos de carbono que os carregam um heterociclo tendo de 4 a 7 membros de anel escolhidos dentre tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, tetra-hidropirano, tetra-hidro-2*H*-piran-4-amina e 1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)metanamina, e

- Ra<sub>2</sub> e Ra<sub>3</sub> podem formar juntamente com os átomos de carbono que os carregam um anel de hidrocarboneto tendo de 4 a 7



membros de anel escolhidos dentre ciclopentano, ciclopentanamina, *N*-ciclopentilglicinamida e 1-metilciclopentanamina,

- *m* é um número inteiro, cujo valor é fixado em 1, 2 ou 3,

- *R'* e *R''*, que podem ser idênticos ou diferentes, representam cada qual grupos  $-(C_1-C_6)$ alquila ou formam juntamente com o átomo de nitrogênio que os carregam um heterociclo tendo de 3 a 7 membros de anel,

- *Ry*<sub>1</sub> representa um átomo de hidrogênio, um grupo  $-(C_1-C_6)$ alquila, um grupo  $-CH_2$ -ciclo-hexila, ou um grupo 3-metoxifenila,

- *Ry*<sub>2</sub> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo  $-(C_1-C_6)$ alquila,

- *Ry*<sub>3</sub> representa:

- um átomo de hidrogênio,

- um grupo  $-C(=O)-CHR_{y4}-NHR_{y5}$  em que *Ry*<sub>4</sub> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo  $(C_1-C_6)$ alquila e *Ry*<sub>5</sub> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo metila, ou

- um grupo  $-(C_1-C_6)$ alquila que pode ser substituído por um grupo hidroxila, um grupo  $-O(C_1-C_3)$ alquila, um grupo ciclo-hexila ou um grupo grupo metilsulfonila,

ou *Ry*<sub>1</sub> e *Ry*<sub>2</sub> formam juntamente com o átomo de carbono que os carrega um grupo ciclopropano, ciclobutano ou tetra-hidropirano,

ou *Ry*<sub>2</sub> e *Ry*<sub>3</sub> formam juntamente com os átomos de carbono e nitrogênio que os carregam, respectivamente, um grupo pirrolidina ou piperidina,

e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável.

2. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que *X* representa um grupo  $-C(=O)$ , e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável.

3. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1



ou 2, caracterizado pelo fato de que  $Ri_1$  representa um grupo hidroxila, sendo entendido que o referido composto pode ser representado em sua forma tautomérica, e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável.

4. Composto de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que  $Ri_2$ ,  $Ri_6$ ,  $Ri_7$  e  $Ri_8$  representam cada qual um átomo de hidrogênio, e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável.

5. Composto de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que  $Ra_1$  e  $Ra_5$  representam cada qual um átomo de flúor, e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável.

6. Composto de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que  $Ra_3$  ou  $Ra_4$  representa um grupo  $-CRy_1Ry_2NH(Ry_3)$ , e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável.

7. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que:

- $Ry_1$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo  $-(C_1-C_6)$ alquila,
  - $Ry_2$  representa um grupo  $-(C_1-C_6)$ alquila,
  - $Ry_3$  representa um átomo de hidrogênio,
- e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável.

8. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

- X representa um grupo  $-C(=O)-$ ,
- $Ri_1$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo hidroxila,
- $Ri_2$ ,  $Ri_6$ ,  $Ri_7$  e  $Ri_8$  representam cada qual um átomo de



hidrogênio e  $R_{i3}$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo  $(C_1-C_6)$ alquila,

- $R_{a1}$  e  $R_{a5}$ , que podem ser idênticos ou diferentes, representam cada qual um átomo de hidrogênio ou flúor ou um grupo  $(C_1-C_6)$ alquila,

- $R_{a2}$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo  $-(C_1-C_6)$ alquila,

- $R_{a3}$  representa um átomo de hidrogênio, um grupo piperidina ou um grupo  $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$ ,

- $R_{a4}$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo  $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$ , sendo entendido que  $R_{a3}$  e  $R_{a4}$  podem não representar simultaneamente um grupo  $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$ , e que:

- quando  $R_{a3}$  representa um grupo  $-CR_{y1}R_{y2}NH(R_{y3})$ ,  $R_{a1}$  e  $R_{a2}$  podem formar juntamente com os átomos de carbono que os carrega um grupo tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano ou tetra-hidropirano, ou

- quando  $R_{a3}$  representa um átomo de hidrogênio,  $R_{a1}$  e  $R_{a2}$  podem formar juntamente com os átomos de carbono que os carrega um grupo tetra-hidro-2*H*-piran-4-amina ou 1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)metanamina, ou

- $R_{a2}$  e  $R_{a3}$  podem formar juntamente com os átomos de carbono que os carrega um grupo ciclopentanamina ou 1-metilciclopentanamina,

- $R_{y1}$  representa um átomo de hidrogênio, um grupo  $-(C_1-C_6)$ alquila ou um grupo  $-CH_2$ -ciclo-hexila,

- $R_{y2}$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo  $-(C_1-C_6)$ alquila,

- $R_{y3}$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo  $-(C_1-C_6)$ alquila que pode ser substituído por um grupo hidroxila,

e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável.



9. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser escolhido dentre:

- [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](isoquinolin-5-il)metanona e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável,
- [4-((1*R*)-1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](isoquinolin-5-il)metanona e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável,
- [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](1-hidroxiisoquinolin-5-il)metanona e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável,
- 1-[3,5-difluór-4-(isoquinolin-5-ilmetil)fenil]etanamina e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável,
- {4-[(1*S*)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolin-5-il)metanol e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável,
- [4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorofenil](isoquinolin-5-il)metanona e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável,
- 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolin-1(2*H*)-ona e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável,
- 5-[4-(1-aminoetil)-2-fluór-3-metoxibenzoil]isoquinolin-1(2*H*)-ona e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável,
- 5-({5-[(1*R*)-1-aminoetil]-3,4-di-hidro-2*H*-cromen-8-il} carbonil)isoquinolin-1(2*H*)-ona e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável,
- 5-{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2-metilbenzoil}isoquinolin-1(2*H*)-ona e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável,



- 5-(2,6-diflúor-4-{1-[(2-hidroxietil)amino]etil}benzoil) isoquinolin-1(2*H*)-ona e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável,

- 5-{4-[(1*R*)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil}-4-metilisoquinolin-1(2*H*)-ona e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável,

- 5-{3-[(1*R*)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoil}isoquinolin-1(2*H*)-ona e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável,

- 5-[(1-amino-4,6-diflúor-2,3-di-hidro-1*H*-inden-5-il)carbonil]isoquinolin-1(2*H*)-ona e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável,

- 5-{[(3*R*)-3-amino-4,6-diflúor-2,3-di-hidro-1*H*-inden-5-il]carbonil}isoquinolin-1(2*H*)-ona e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável,

- 5-({8-[(1*R*)-1-aminoetil]-2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-5-il}carbonil)isoquinolin-1(2*H*)-ona e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável,

- 5-[2,6-diflúor-4-(piperidin-2-il)benzoil]isoquinolin-1(2*H*)-ona e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável,

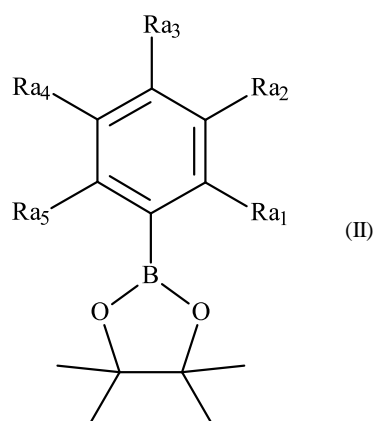
- 5-[4-(1-amino-2-ciclo-hexiletil)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolin-1(2*H*)-ona e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável,

- 5-{[4-(aminometil)-3,4-di-hidro-2*H*-cromen-8-il]carbonil}isoquinolin-1(2*H*)-ona e sais de adição do mesmo com um ácido farmaceuticamente aceitável.

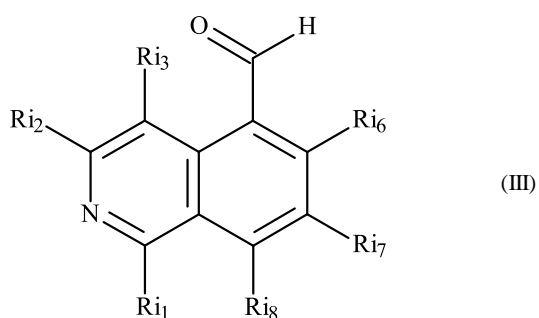
10. Processo para a síntese dos compostos de fórmula (Ia), casos particulares dos compostos de fórmula (I), conforme definidos na reivindicação 1, em que X representa um grupo -C(=O), caracterizado pelo fato de que os compostos de fórmula (Ia) são preparados



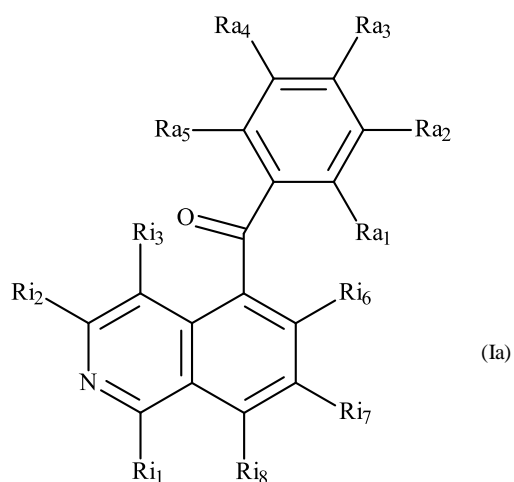
começando com um composto de fórmula (II) :



que é submetido a uma reação de acoplamento com o composto de fórmula (III) :



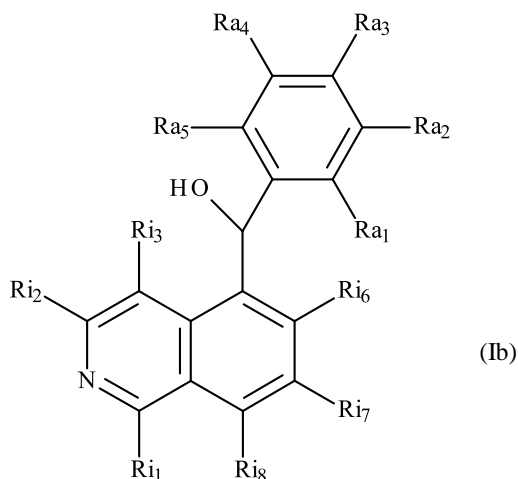
na presença de um catalisador de ródio ou paládio, de uma fosfina e de uma base em um solvente orgânico, para produzir o composto de fórmula (Ia) :



11. Processo para a síntese dos compostos de fórmula (Ib),

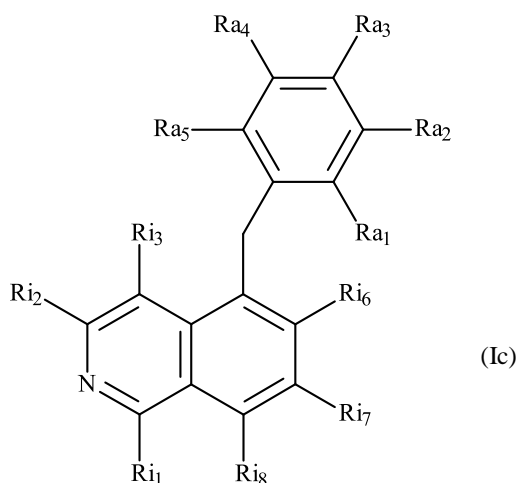


casos particulares dos compostos de fórmula (I), conforme definidos na reivindicação 1, em que X representa um grupo -CH(OH)- :



caracterizado pelo fato de que os compostos de fórmula (Ib) são preparados começando a partir de compostos de fórmula (Ia) por uma reação de redução na presença de tetraboro-hidreto de sódio.

12. Processo para a síntese dos compostos de fórmula (Ic), casos particulares dos compostos de fórmula (I), conforme definidos na reivindicação 1, em que X representa um grupo -CH<sub>2</sub>-



caracterizado pelo fato de que os compostos de fórmula (Ic) são preparados começando a partir dos compostos de fórmula (Ib), conforme definidos na reivindicação 11, por uma reação de redução na presença de ácido trifluoroacético e de trietilsilano.



13. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende como ingrediente ativo um composto de fórmula (I), conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em combinação com um ou mais excipientes ou veículos inertes, não tóxicos, farmaceuticamente aceitáveis.

14. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento ou prevenção de patologias que são o resultado da ativação da via de RhoA/ROCK e fosforilação da cadeia leve de miosina.

15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento ou prevenção de hipertensão arterial sistêmica, hipertensão arterial pulmonar, angina, infarto miocárdico, reestenose pós-angioplastia, aneurisma aórtico, oclusão das artérias periféricas, aterosclerose, fibrose cardíaca e insuficiência cardíaca.

16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento ou prevenção de hipertensão arterial sistêmica.

17. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento ou prevenção de glaucoma e patologias da córnea.

18. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento ou prevenção de disfunção erétil, doenças pulmonares bronco-obstrutivas, fibrose intestinal pós-irradiação, esclerose sistêmica cutânea, fibrose pulmonar associada com hipertensão arterial pulmonar, doenças hepáticas, fibrose renal e glomeruloesclerose, diabetes, hiperglicemia, resistência à insulina, nefropatias diabéticas induzidas ou não induzidas por hipertensão, doenças trombóticas, vasoespasmo cerebral e isquemia cerebral resultante.