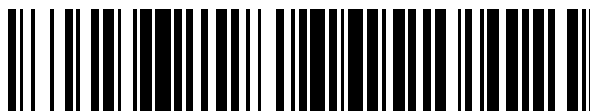


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 900**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01) **C07D 405/14** (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.03.2015 PCT/JP2015/057652**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2015 WO15141616**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2015 E 15765525 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 3121175**

54 Título: **Derivados de 1,3-benzodioxol como inhibidores de EZH1 y/o EZH2**

30 Prioridad:

17.03.2014 JP 2014053235

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

23.07.2020

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**KANNO, OSAMU;
WATANABE, JUN;
HORIUCHI, TAKAO;
NAKAO, AKIRA;
SUZUKI, KEISUKE;
YAMASAKI, TOMONORI;
ADACHI, NOBUAKI;
HONMA, DAISUKE y
HAMADA, YOSHITO**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 774 900 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1,3-benzodioxol como inhibidores de EZH1 y/o EZH2

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un compuesto que tiene una estructura química particular o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene un excelente efecto inhibidor sobre la actividad EZH1 y/o EZH2.

Antecedentes de la técnica

Los cromosomas controlan dinámicamente la replicación o la transcripción génicas al cambiar sus estructuras de orden superior a través de la modificación de metilación de su ADN constituyente y diversas modificaciones (acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinación, etc.) de histonas (histonas H2A, H2B, H3 y H4).

10 En general, la trimetilación de lisina en la cuarta posición contada desde el N-terminal de la histona H3 (H3K4me3) funciona activando la transcripción, mientras que la trimetilación de lisina en la posición 27a (H3K27me3) funciona suprimiendo la transcripción. La primera y la última modificaciones se realizan por un complejo tritórax y el complejo represivo Polycomb 2 (PRC2), respectivamente (Referencias de no patente 1 y 2).

15 El grupo de genes Polycomb se identificó como un gen que controla la embriogénesis de *Drosophila* y también se conserva en vertebrados (referencias de no patente 3). En *Drosophila*, El potenciador de la proteína zeste es una subunidad catalítica responsable de la modificación de la metilación H3K27 de PRC2. Tanto EZH1 (potenciador del homólogo zeste 1 (*Drosophila*)) como EZH2 (potenciador del homólogo zeste 2 (*Drosophila*)) son homólogos de mamíferos del potenciador de *Drosophila* de zeste (referencias de no patente 4 y 5). Los dominios de actividad enzimática (dominios SET) de EZH1 y EZH2 tienen una alta homología. En humanos o ratones, existen dos tipos de PRC2 (PRC2-EZH1 y PRC2-EZH2) que contienen EZH1 o EZH2 como unidad catalítica (referencias de no patente 6 y 7).

20 En las células ES, EZH1 y EZH2 funcionan cooperativamente para participar en el mantenimiento de las células ES (referencias de no patente 6). EZH1 y EZH2 también actúan de manera cooperativa en la formación y mantenimiento de los folículos pilosos y la diferenciación de las células de Merkel, y se ha informado que ambos juegan también un papel importante en el mantenimiento de las células madre hematopoyéticas (referencias de no patente 8 a 12).

25 La sobreexpresión de EZH2 se ha informado hasta la fecha en muchos tipos de cáncer, incluyendo cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, El cáncer de riñón y el cáncer de cabeza y cuello, y el mal pronóstico en algunos de estos cánceres se correlaciona con la sobreexpresión de EZH2 (referencias de no patente 13 a 21). Hay informes que indican que la atenuación génica de EZH2 de una línea celular derivada de dicho cáncer inhibe el crecimiento celular (referencias de no patente 13 y 22). Cuando EZH2 se sobreexpresa en una línea celular epitelial no cancerosa, aparecen los fenotipos característicos de los cánceres, tales como la invasividad y el aumento del crecimiento celular en un medio de agar blando (referencia de no patente 14).

30 En el linfoma folicular o en linfoma difuso de células B grandes de tipo B del centro folicular, se han descubierto mutaciones somáticas en la tirosina 641, la alanina 677 y la alanina 687 (Y641F, Y641N, Y641S, Y641H, Y641C, A677G y A687V) de EZH2 y se ha informado que estas mutaciones hacen que EZH2 sea hiperactivo aumentando significativamente los niveles de modificación de H3K27me3 intracelular (referencias de no patente 23 a 26). Los compuestos que inhiben específicamente la actividad enzimática de EZH2 inhiben, tanto *in vitro* como *in vivo* (modelos de xenoinjerto), el crecimiento de una línea celular de cáncer que tiene una mutación somática de este tipo en EZH2 (referencias de no patente 27 y 28 y referencia de patente 30).

Estos hechos sugieren que la atenuación génica de EZH2 o la inhibición de su actividad enzimática es útil en el tratamiento de cánceres que implican la sobreexpresión de EZH2 o una mutación somática en EZH2.

35 Aunque se sabe mucho sobre la transformación maligna de las células que contienen EZH2, queda mucho por analizar sobre la relación de EZH1 con la transformación maligna de las células. Sin embargo, Recientemente se ha descubierto que la inhibición general de PRC2 suprime la progresión de la leucemia mieloide aguda causada por el gen de fusión MLL-AF9, mientras que la inhibición de EZH2 por sí sola no es suficiente para esta supresión (referencia de no patente 29). Esto significa que la inhibición de PRC2-EZH2 sola es insuficiente para suprimir la leucemia mieloide aguda causada por el gen de fusión MLL-AF9 y que la inhibición simultánea de PRC2-EZH1 y PRC2-EZH2 es necesaria para este fin.

Lista de citas**Referencias de No Patente**

- Referencia de No Patente 1: Cell, 128, 735-745 (2007)
 Referencia de No Patente 2: Nat. Rev. Cancer, 10, 669-682 (2010)
 Referencia de No Patente 3: Nat. Rev. Genet., 8, 9-22 (2007)

- Referencia de No Patente 4: EMBO J., 16, 3219-3232 (1997)
Referencia de No Patente 5: Mamm. Genome., 10, 311-314 (1999)
Referencia de No Patente 6: Mol. Cell, 32, 491-502 (2008)
Referencia de No Patente 7: Mol. Cell, 32, 503-518 (2008)
5 Referencia de No Patente 8: Genes Dev., 25, 485-498 (2011)
Referencia de No Patente 9: EMBO J., 32, 1990-2000 (2013)
Referencia de No Patente 10: Blood, 118, 6553-6561 (2011)
Referencia de No Patente 11: Cell Stem Cell, 11, 649-662 (2012)
Referencia de No Patente 12: Cell Stem Cell, 14, 68-80 (2014)
10 Referencia de No Patente 13: Nature, 419, 624-629 (2002)
Referencia de No Patente 14: Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 100, 11606-11611 (2003)
Referencia de No Patente 15: Asian Pac. J. Cancer Prev., 13, 3173-3178 (2012)
Referencia de No Patente 16: Clin. Cancer Res., 19, 6556-6565 (2013)
Referencia de No Patente 17: Cancer Cell, 18, 185-197 (2010)
15 Referencia de No Patente 18: Hum. Pathol., 41, 1205-1209 (2010)
Referencia de No Patente 19: BMC Cancer, 10, 524 (2010)
Referencia de No Patente 20: Cancer, 118, 2858-2871 (2012)
Referencia de No Patente 21: Mutat Res., 647, 21-29 (2008)
Referencia de No Patente 22: Oncogene, 28, 843-853 (2009)
20 Referencia de No Patente 23: Nat. Genet., 42, 181-185 (2010)
Referencia de No Patente 24: FEBS Lett., 585, 3011-3014 (2011)
Referencia de No Patente 25: Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 109, 2989-2994 (2012)
Referencia de No Patente 26: FEBS Lett., 586, 3448-3451 (2012)
Referencia de No Patente 27: Nature, 492, 108-112 (2012)
25 Referencia de No Patente 28: Nat. Chem. Biol., 8, 890-896 (2012)
Referencia de No Patente 29: Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 109, 5028-5033 (2012)

Referencias de Patentes

Referencia de Patente 30: WO2013/075084.

Sumario de la invención

30 **Problema técnico**

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto novedoso de bajo peso molecular que tenga una excelente actividad EZH1 y/o EZH2 y exhiba un efecto antitumoral.

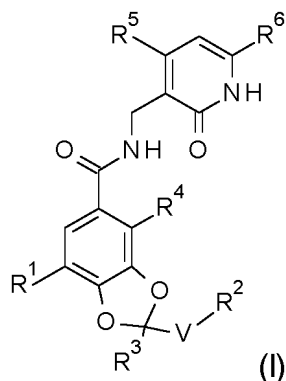
Solución al problema

35 El compuesto de la presente invención tiene el efecto de inhibir la actividad metiltransferasa de tanto EZH1 como EZH2. Este compuesto tiene un efecto anticancerígeno en los cánceres que dependen solo de EZH1, cánceres que dependen solo de EZH2 y cánceres que dependen tanto de EZH1 como de EZH2, y ofrece tratamiento para estos cánceres.

La presente invención se refiere a los siguientes apartados (1) a (16):

- (1) Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

40 [Fórmula 1]



en la que

5 R¹ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆ que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo alquilcarbonilo C₁-C₆, un grupo quelino C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆, un grupo cicloalqueno C₃-C₆, un grupo fenilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, o un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente un enlace insaturado en una porción del anillo y que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, en el que el grupo fenilo, el grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros y el grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que tienen opcionalmente un enlace insaturado en una porción del anillo, tienen cada uno opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A descrito más adelante,
 10 V representa un enlace sencillo, un grupo alquileo C₁-C₆ o un grupo oxi-alquileo C₁-C₆,
 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆,
 15 un grupo biciclo-cicloalquilo C₅-C₈, un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, o un grupo anillo espiro que contiene dos anillos espiro-condensados independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en un anillo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y un anillo cicloalquilo C₃-C₆, en el que el grupo alquilo C₁-C₆, el grupo cicloalquilo C₃-C₆, el grupo biciclo-cicloalquilo C₅-C₈, el grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros y el grupo de anillo espiro tienen opcionalmente cada uno de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo C descrito más adelante,
 20 R³ representa un grupo alquilo C₁-C₆,
 R⁴ representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno,
 25 R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo alcoxi C₁-C₆,
 R⁶ representa un grupo alquilo C₁-C₆,
 el grupo A consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre
 30 (en el que el grupo alquilo C₁-C₆, el grupo alcoxi C₁-C₆ y el grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros tienen opcionalmente cada uno de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo B descrito más adelante),
 el grupo B consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y
 el grupo C consiste en un grupo hidroxilo, un grupo formilo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilcarbonilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, -NR²⁰R²¹, un grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, un grupo di-alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ y un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre
 40 (en el que R²⁰ y R²¹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo formilo o un grupo alquilo C₁-C₆).
 45

(2) El compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que, en la fórmula (I),

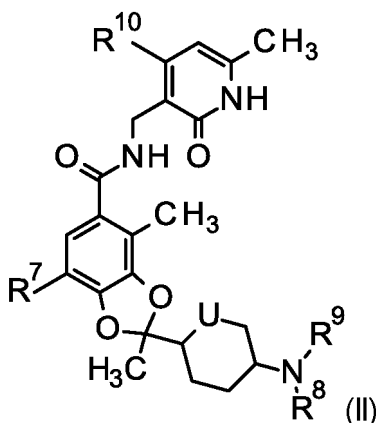
50 R¹ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo quelino C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆, un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno C₃-C₆, un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, o un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente un enlace insaturado en una porción del anillo y que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre.

55 (3) El compuesto de acuerdo con (1) o (2) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R¹ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo ciclopropilo, un grupo vinilo, un grupo acetileno, un grupo fenilo, un grupo ciclohexenilo, un grupo dihidropiraniolo o un grupo tiazolilo.

60 (4) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R² representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆ o un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, en el que el grupo alquilo C₁-C₆, el grupo cicloalquilo C₃-C₆ y el grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros tienen cada uno opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, un grupo alquilamino C₁-C₆ y un grupo di-alquilamino C₁-C₆.
 65

- (5) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (4) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que V representa un enlace sencillo o un grupo metileno, R² representa un grupo metilo, un grupo ciclohexilo, un grupo tetrahidropiraniolo o un grupo piperidilo, y R³ representa un grupo metilo, en el que el grupo ciclohexilo, el grupo tetrahidropiraniolo y el grupo piperidilo tienen cada uno un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo metilamino, un grupo dimetilamino y un grupo etilmetilamino.
- (6) Un compuesto representado por la fórmula general (II) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

[Fórmula 2]



en la que

- R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo ciclopropilo;
 cada uno de R⁸ y R⁹ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo;
 R¹⁰ representa un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo metoxi; y
 U representa un átomo de oxígeno o CH₂.

- (7) Un compuesto cualquiera seleccionado entre el siguiente grupo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

- 7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-(1-etil-4-piperidil)-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 7-bromo-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 (2R)-7-bromo-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 7-bromo-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 7-bromo-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 7-bromo-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-2,4-dimetil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-[trans-4-[N-etil(N-metil)amino]ciclohexil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 7-bromo-2-[[cis-4-(dimetilamino)ciclohexil]metil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 7-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[trans-4-(metilamino)ciclohexil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 7-cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 (2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 7-cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 7-cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,

- 2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 (2S)-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 5 4,7-dicloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 7-(ciclopenten-1-il)-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-fenil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 10 7-(ciclohexen-1-il)-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 15 2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-vinil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 2-(trans-4-(dimetilamino)ciclohexil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-etinil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 20 7-ciclopropil-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida y
 2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-etil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida.
- 25 (8) Un compuesto cualquiera seleccionado entre el siguiente grupo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:
- 7-bromo-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 30 (2R)-7-bromo-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 7-cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 (2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 35 2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 (2S)-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 4,7-dicloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 40 2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida y
 2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-etil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida.
- 45 (9) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (8) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo.
 (10) Un inhibidor de la actividad enzimática EZH1 y/o EZH2 que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (8) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo.
 50 (11) Un agente terapéutico para tumores que es capaz de tratar el tumor inhibiendo la actividad enzimática EZH1 y/o EZH2, comprendiendo el agente terapéutico un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (8) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo.
 (12) Un agente antitumoral que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (8) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo.
 55 (13) El agente antitumoral de acuerdo con (12), en el que el tumor es linfoma, un tumor rabdoide, leucemia, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de ovario o cáncer de hígado.
 (14) Un agente terapéutico para tumores que exhiben sobreexpresión de EZH1 y/o EZH2, comprendiendo el agente terapéutico un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (8) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo.
 60 (15) Un agente terapéutico para tumores que tienen una mutación en EZH1 y/o EZH2, comprendiendo el agente terapéutico un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (8) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo.
 (16) Un agente terapéutico para tumores que tienen una mutación del complejo SWI/SNF, comprendiendo el agente terapéutico un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (8) o una sal farmacológicamente

aceptable del mismo como un principio activo.

Efectos ventajosos de la invención

El compuesto de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene una excelente actividad inhibidora de EZH1 y/o EZH2 e inhibe el crecimiento celular. De esta manera, el compuesto de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo es útil como un agente antitumoral, particularmente, un agente terapéutico para tumores tales como linfoma, tumores rabdoides, leucemia, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de ovario o/y cáncer de hígado. El compuesto de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo es eficaz como un fármaco terapéutico para tumores que pueden tratarse inhibiendo la actividad enzimática EZH1 y EZH2, incluyendo los tumores descritos anteriormente.

Descripción de las realizaciones

En la presente invención, el "átomo de halógeno" es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

En la presente invención, el "grupo alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo y un grupo 4-metilpentilo.

En la presente invención, el "grupo cicloalquilo C₃-C₆" es un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo.

En la presente invención, el "grupo alcoxi C₁-C₆" se refiere a un grupo alcoxi C₁-C₆ formado a partir del grupo alquilo C₁-C₆ mencionado anteriormente. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo *terc*-butoxi, un grupo pentoxi, un grupo isopentoxi, un grupo 2-metilbutoxi, un grupo hexiloxi y un grupo isohexiloxi.

En la presente invención, el "grupo alquilcarbonilo C₁-C₆" se refiere a un grupo en el que un grupo carbonilo está sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ mencionado anteriormente. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo acetilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo propilcarbonilo y un grupo isopropilcarbonilo.

En la presente invención, el "grupo alquilenos C₁-C₆" se refiere a un grupo en el que un grupo alquilo C₁-C₆ mencionado anteriormente forma un sustituyente divalente. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo propileno y un grupo butileno.

En la presente invención, el "grupo oxi-alquilenos C₁-C₆" se refiere a un grupo en el que un grupo alquilenos C₁-C₆ mencionado anteriormente está sustituido con un grupo oxi. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo oximetileno y un grupo oxietileno. El grupo oxi se une a R².

En la presente invención, el "grupo alqueniolo C₂-C₆" se refiere a un grupo alqueniolo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propeniolo, un grupo isopropeniolo, un grupo 2-metil-1-propeniolo, un grupo 2-metil-2-propeniolo, un grupo 1-buteniolo, un grupo 2-buteniolo, un grupo 3-buteniolo, un grupo 1-penteniolo, un grupo 1-hexeniolo, un grupo 1,3-hexadieniolo y un grupo 1,5-hexadieniolo.

En la presente invención, el "grupo alquiniolo C₂-C₆" se refiere a un grupo alquiniolo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 1-butinilo, un grupo 2-butinilo, un grupo 3-butinilo, un grupo 1-etinil-2-propinilo, un grupo 1-metil-2-propinilo, un grupo 1-pentinilo, un grupo 1-hexinilo, un grupo 1,3-hexadiinilo y un grupo 1,5-hexadiinilo.

En la presente invención, el "grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo en el que el grupo alquilo C₁-C₆ mencionado anteriormente está sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆ mencionado anteriormente. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo propoximetilo, un grupo isopropoximetilo, un grupo metoxietilo, un grupo etoxietilo, un grupo propoxietilo y un grupo isopropoxietilo.

En la presente invención, el "grupo alquilsulfonilo C₁-C₆" se refiere a un grupo en el que un grupo sulfonilo está sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ mencionado anteriormente. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo y un grupo isopropilsulfonilo.

En la presente invención, el "grupo di-alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo en el que el grupo alquilo C₁-C₆ mencionado anteriormente está sustituido con un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo C₁-C₆ mencionados anteriormente. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo dimetilaminometilo, un grupo dimetilaminoetilo y un grupo dimetilaminopropilo.

En la presente invención, el "grupo cicloalqueniolo C₃-C₆" es un grupo ciclopropeniolo, un grupo ciclobuteniolo, un grupo

ciclopentenilo o un grupo ciclohexenilo.

5 En la presente invención, el "grupo heterocíclico aromático" se refiere a un grupo obtenido a partir de un compuesto monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, además de carbono como átomos constituyentes del anillo. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo triazinilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazilo, un grupo pirimidinilo y un grupo piridazinilo.

10 En la presente invención, el "grupo heterocíclico alifático" se refiere a un grupo obtenido a partir de un compuesto cíclico alifático monocíclico de 3 a 6 miembros que tiene un anillo saturado que contiene 1 o 2 átomos seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, además de carbono como átomos constituyentes del anillo. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo oxiranilo, un grupo aziridinilo, un grupo tiiranilo, un grupo oxetanilo, un grupo azetidínilo, un grupo tietanilo, un grupo tetrahidrofurano, un grupo pirrolidinilo, un grupo tetrahidrotiofenilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo piperazinilo, 15 un grupo tetrahidrotiopiranilo, un grupo morfolino, un grupo morfolinilo y un grupo piperidinilo.

20 En la presente invención, el "grupo heterocíclico alifático que tiene opcionalmente un enlace insaturado en una porción del anillo" se refiere a un grupo obtenido a partir de un compuesto cíclico alifático monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un enlace doble en el anillo y que contiene 1 o 2 átomos seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, además de carbono como átomos constituyentes del anillo. Los ejemplos del mismo incluyen el grupo heterocíclico alifático mencionado anteriormente, un grupo azirinilo, un grupo oxirenilo, un grupo tiirenilo, un grupo dihidropirrolilo, un grupo dihidrofurano, un grupo dihidrotiofenilo, un grupo dihidropiranilo, un grupo tetrahidropiridinilo y un grupo dihidrotiopiranilo.

25 En la presente invención, el "grupo biciclo-cicloalquilo C₅-C₈" se refiere a un grupo obtenido a partir de un compuesto hidrocarburo alifático en el que dos anillos cicloalquilo comparten dos átomos. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo biciclo[1.1.1]pentilo, un grupo biciclo[2.1.0]pentilo, un grupo biciclo[2.1.1]hexilo, un grupo norbornanilo y un grupo biciclo[2.2.2]octanilo.

30 En la presente invención, el "grupo anillo espiro" se refiere a un grupo obtenido a partir de un compuesto cíclico en que el grupo heterocíclico alifático mencionado anteriormente y/o el anillo cicloalquilo C₃-C₆ mencionado anteriormente están enlazados compartiendo un átomo y no tienen ningún engarce a través de cualquier otro puente. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo espiro[3.3]heptanilo y un grupo azaespiro[3.3]heptanilo.

En la presente invención, el término "tumor" no se limita a tumores malignos e incluye todo tipo de tumor, por ejemplo, carcinoma, sarcoma y tumores benignos. Particularmente, los tumores malignos también se denominan "cáncer".

35 En la presente invención, "actividad enzimática EZH1 y/o EZH2" significa actividad enzimática que se posee por EZH1 y/o EZH2 e introduce grupos metilo en la lisina 27 de la histona H3.

En la presente invención, "sobrexpresión de EZH1 y/o EZH2" significa que el nivel de expresión de la proteína EZH1 y/o la proteína EZH2 se incrementa por la actividad de transcripción génica potenciada, traducción promovida, proteólisis suprimida, estabilización de proteínas mejorada, etc.

40 En la presente invención, la frase "que tiene una mutación en EZH1 y/o EZH2" significa que existe una mutación en la secuencia de nucleótidos y/o la secuencia de aminoácidos de EZH1 y/o EZH2. Por ejemplo, se encuentran mutaciones somáticas en la tirosina 641, la alanina 677 y la alanina 687 (Y641F, Y641N, Y641S, Y641H, Y641C, A677G y A687V) de EZH2.

45 En la presente invención, el "complejo SWI/SNF" significa un complejo de factor de conversión de estructura de cromatina que actúa de forma antagónica con PRC2. El complejo SWI/SNF controla actividades esenciales para la supervivencia celular, tales como la transcripción, la replicación y la reparación de ADN cambiando una estructura del nucleosoma de una manera dependiente de ATP.

50 En la presente invención, la frase "que tiene una mutación del complejo SWI/SNF" significa que existe una mutación en la secuencia de nucleótidos y/o la secuencia de aminoácidos de una subunidad que constituye el complejo SWI/SNF. Las mutaciones del complejo SWI/SNF se conocen como mutaciones inactivadoras en los cánceres. Por ejemplo, se conocen tumores rabdoideos que tienen una mutación de delección en la subunidad SNF5.

A continuación, se describirá cada sustituyente preferido en la fórmula general (I).

R¹ es preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ciclopropilo, un grupo vinilo, un grupo acetileno, un grupo fenilo, un grupo ciclohexenilo, un grupo dihidropiranilo o un grupo tiazolilo, más preferentemente un átomo de bromo, un átomo de cloro o un grupo metilo.

V es preferentemente un enlace sencillo o un grupo metileno, más preferentemente un enlace sencillo.

R² es preferentemente un grupo metilo, un grupo N-etil-piperidinilo, un grupo N-etilsulfonil-piperidinilo, un grupo dimetilamino-tetrahidropiranoilo, un grupo metilamino-ciclohexilo, un grupo dimetilamino-ciclohexilo o un grupo etil(metil)amino-ciclohexilo.

5 R³ es preferentemente un grupo metilo.

De acuerdo con una combinación preferida de V, R² y R³, V es un enlace sencillo, R² es un grupo dimetilamino-ciclohexilo y R³ es un grupo metilo.

R⁴ es preferentemente un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo metilo.

R⁵ es preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo metoxi.

10 R⁶ es preferentemente un grupo metilo.

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede formar sales farmacéuticamente aceptables, si se desea. La sal farmacéuticamente aceptable se refiere a una sal que no tiene una toxicidad significativa y puede usarse como fármaco. El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede formar una sal a través de la reacción con un ácido cuando tiene un grupo básico.

15 Los ejemplos de la sal basada en un grupo básico incluyen: hidroháluros, tales como fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato y yodhidrato; sales de ácidos inorgánicos, tales como nitrato, perclorato, sulfato y fosfato; alquilsulfonatos C₁-C₆, tales como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y etanosulfonato; arilsulfonatos, tales como benzenosulfonato y p-toluenosulfonato; sales de ácidos orgánicos, tales como acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, ascorbato, tartrato, oxalato, adipato y maleato; y sales de aminoácidos, tales como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, glutamato y aspartato.

20 El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal del mismo, cuando se deja al aire o se recristaliza, puede incorporar una o más moléculas de agua para formar un hidrato. Dicho hidrato también se incluye en la sal de la presente invención.

25 El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal del mismo, cuando se dejan en un disolvente o se recristalizan, puede absorber una determinada clase de disolvente para formar un solvato. Dicho solvato también se incluye en la sal de la presente invención.

30 En el presente documento, también se desvela un compuesto que sirve como un principio activo en la composición farmacéutica de la presente invención y que se convierte en el compuesto (1) a través de reacción con una enzima, ácido gástrico, o similares, en condiciones fisiológicas *in vivo*, es decir, un "compuesto profármaco farmacéuticamente aceptable" que se convierte en el compuesto (1) mediante oxidación enzimática, reducción, hidrólisis, etc., o se convierte en el compuesto (1) por hidrólisis, etc., mediante ácidos gástricos o similares.

35 Los ejemplos del profármaco del compuesto (1) que contiene un grupo amino pueden incluir compuestos en los que el grupo amino se acila, alquila o fosforila (por ejemplo, compuestos en los que el grupo amino está eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilado, tetrahidrofuranoilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado o *terc*-butilado). Los ejemplos del profármaco del compuesto (1) que contiene un grupo hidroxilo incluyen compuestos en los que el grupo hidroxilo se acila, alquila, fosforila o bora (por ejemplo, compuestos en los que el grupo hidroxilo está acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado o dimetilaminometilcarbonilado). Los ejemplos del profármaco del compuesto (1) que contiene un grupo carboxi incluyen compuestos en los que en el grupo carboxi se esterifica o amida (por ejemplo, compuestos en los que el grupo carboxi está etil esterificado, fenil esterificado, carboximetil esterificado, dimetilaminometil esterificado, pivaloiloximetil esterificado, etoxicarboniloxietil esterificado, amidado o metilamidado).

45 El profármaco del compuesto de la presente invención puede producirse a partir del compuesto (1) por un procedimiento conocido en la técnica. El profármaco del compuesto de la presente invención también incluye un compuesto que se convierte en el compuesto (1) en condiciones fisiológicas como se describe "Iyakuhiin No Kaihatsu (en español, desarrollo de productos farmacéuticos)", Vol. 7, Bunshi Sekkei (en español, diseño molecular), Hirokawa-Shoten Ltd., 1990, págs. 163-198.

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo abarca todos los estereoisómeros.

50 Para el compuesto de la presente invención, sus isómeros y mezclas de estos isómeros están todos representados por una sola fórmula, es decir, la fórmula general (I). Por lo tanto, la presente invención incluye todos estos isómeros e incluso mezclas de estos isómeros en proporciones arbitrarias.

El compuesto de la presente invención también puede contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dicho compuesto. Los ejemplos de los isótopos atómicos incluyen deuterio

- (²H), tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I) y carbono-14 (¹⁴C). El compuesto puede radiomarcarse con un radioisótopo, tal como tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I) o carbono-14 (¹⁴C). El compuesto radiomarcado es útil como un agente terapéutico o profiláctico, un reactivo de investigación (por ejemplo, un reactivo de ensayo) y un agente de diagnóstico (por ejemplo, un agente de formación de imágenes diagnósticas *in vivo*). Todas las variantes isotópicas del compuesto de la presente invención están incluidas en el ámbito de la presente invención, independientemente de si son radioactivas o no.
- 5 El efecto inhibitor sobre la actividad enzimática EZH1 y/o EZH2 de acuerdo con la presente invención puede medirse mediante, por ejemplo, los procedimientos de los Ejemplos de Prueba 1 a 3.
- La actividad inhibitora del crecimiento celular del compuesto de la presente invención puede examinarse mediante el uso de un procedimiento de prueba de inhibición del crecimiento empleado habitualmente por aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, la actividad inhibitora del crecimiento celular puede medirse mediante el procedimiento del Ejemplo de prueba 4.
- 10 La actividad antitumoral *in vivo* puede examinarse mediante el uso de un procedimiento de prueba de inhibición del crecimiento empleado habitualmente por aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, la actividad antitumoral *in vivo* puede medirse mediante los procedimientos de los Ejemplos de prueba 5 a 8.
- 15 El compuesto de la presente invención puede usarse en el tratamiento de tumores. El compuesto de la presente invención puede usarse en el tratamiento de, por ejemplo, linfoma, tumores rabdoides, leucemia, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de ovario o cáncer de hígado.
- Se ha sugerido que EZH1 y/o EZH2 están implicados en el crecimiento, la supervivencia, etc. del cáncer. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención se usa preferentemente para tumores que exhiben un nivel de expresión aumentado de EZH1 y/o EZH2 y/o tumores que tienen una mutación en EZH1 y/o EZH2.
- 20 Los tumores en la próstata, la mama, el estómago, el pulmón, el ovario, el páncreas, el riñón o la cabeza y el cuello se conocen como tumores que exhiben un nivel de expresión aumentado de EZH1 y/o EZH2.
- Un aumento en el nivel de expresión de EZH1 y/o EZH2 puede confirmarse examinando el nivel de expresión o similar de EZH1 y/o EZH2 en un tejido de prueba (por ejemplo, recogido por extracción de sangre o biopsia) de un paciente mediante el uso de un procedimiento conocido en la técnica tales como transferencia Western, ELISA, transferencia Northern, PCR cuantitativa, análisis usando tinción inmunohistoquímica de chip de ADN, etc., o un enfoque patológico.
- 25 La presencia de una mutación en EZH1 y/o EZH2 puede confirmarse examinando la secuencia de nucleótidos del ADN genómico.
- El complejo SWI/SNF actúa de forma antagónica en PRC2. Por lo tanto, Se presume que PRC2 es hiperactivo en cánceres que implican una mutación de delección en su subunidad. El compuesto de la presente invención puede usarse en el tratamiento de tales cánceres.
- 30 La presencia de una mutación en el complejo SWI/SNF puede confirmarse examinando la secuencia de nucleótidos del ADN genómico.
- Los tumores rabdoides que implican una mutación por delección en la subunidad SNF5 se conocen como tumores que tienen una mutación en el complejo SWI/SNF.
- 35 El compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con un agente antitumoral adicional. Algunos ejemplos de los mismos incluyen antibióticos antitumorales, componentes de plantas antitumorales, BRM (modificadores de respuesta biológica, por sus siglas en inglés), hormonas, vitaminas, anticuerpos antitumorales, fármacos de diana molecular y otros agentes antitumorales.
- 40 Más específicamente, los ejemplos de agentes de alquilación incluyen: agentes de alquilación, tales como mostaza de nitrógeno, N-óxido de mostaza de nitrógeno y clorambucil; agentes de alquilación de aziridina, tales como carbocouona y tiotepa; agentes de alquilación de epóxido, tales como dibromomanitol y dibromodulcitol; agentes de alquilación de nitrosourea, tales como carmustina, lomustina, semustina, clorhidrato de nimustina, estreptozocina, clorozotocina y ranimustina; y otros, tales como busulfán, tosilato de improsulfán y dacarbazina.
- 45 Algunos ejemplos de diversos antimetabolitos incluyen: antimetabolitos de purina tales como 6-mercaptopurina, 6-tioguanina y tioinosina; antimetabolitos de pirimidina tales como fluorouracilo, tegafur, tegafur uracilo, carmofur, doxifluridina, broxuridina, citarabina y enocitabina; y antifolatos tales como metotrexato y trimetrexato.
- Algunos ejemplos de los antibióticos antitumorales incluyen: agentes antitumorales antibióticos de antraciclina tales como mitomicina C, bleomicina, peplomycin, daunorrubicina, aclarrubicina, doxorubicina, pirarrubicina, THP-adriamicina, 4'-epidoxorrubicina y epirubicina; y otros tales como la cromomicina A3 y la actinomicina D.
- 50 Algunos ejemplos de componentes de plantas antitumorales incluyen: alcaloides vinca tales como vindesina, vincristina y vinblastina; taxanos tales como paclitaxel y docetaxel; y epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido.

Algunos ejemplos de BRM incluyen factores de necrosis tumoral e indometacina.

Algunos ejemplos de las hormonas incluyen hidrocortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prasterona, betametasona, triamcinolona, oximetolona, nandrolona, metenolona, fosfestrol, etinil estradiol, clormadinona y medroxiprogesterona.

5 Algunos ejemplos de las vitaminas incluyen vitamina C y vitamina A.

Algunos ejemplos de los anticuerpos antitumorales y los fármacos de diana molecular incluyen trastuzumab, rituximab, cetuximab, nimotuzumab, denosumab, bevacizumab, infliximab, mesilato de imatinib, gefitinib, erlotinib, sunitinib, lapatinib y sorafenib.

10 Algunos ejemplos de otros agentes antitumorales incluyen cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, tamoxifeno, camptotecina, ifosfamida, ciclofosfamida, melfalán, L-asparaginasa, aceglatona, sizofirán, picibanilo, procarbazona, pipobromano, neocarzinostatina, hidroxurea, ubenimex y krestina.

15 El compuesto de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo puede administrarse en diversas formas. Algunos ejemplos de la forma de dosificación incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos, emulsiones, píldoras, polvos y jarabes (soluciones) para administración oral e inyecciones (administración intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal), infusiones por goteo y supositorios (administración rectal) para administración parenteral. Estas diversas preparaciones pueden formularse de acuerdo con procedimientos de rutina usando ayudas que pueden usarse habitualmente en el campo de las técnicas de formulación farmacéutica tales como excipientes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, correctores, solubilizantes, agentes de suspensión y agentes de recubrimiento, además del principio activo.

20 Para su uso como un comprimido, los ejemplos de vehículos que pueden usarse incluyen: excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato cálcico, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico; aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe sencillo, soluciones de glucosa, soluciones de almidón, soluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato potásico y polivinilpirrolidona; disgregantes tales como almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminaran, bicarbonato sódico, carbonato cálcico, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitano, lauril sulfato sódico, estearato de monoglicéridos, almidón y lactosa; inhibidores de la disgregación tales como sacarosa, estearina, manteca de cacao y aceite hidrogenado; promotores de absorción tales como sales de amonio cuaternario y laurilsulfato sódico; agentes hidratantes tales como glicerina y almidón; adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido silícico coloidal; y lubricantes tales como talco purificado, estearato, ácido bórico en polvo y polietilenglicol. Alternativamente, pueden prepararse comprimidos recubiertos de la manera habitual, por ejemplo, comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos de gelatina, comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos con película, comprimidos de doble capa y comprimidos multicapa, si es necesario.

35 Para su uso como una píldora, los ejemplos de vehículos que pueden usarse incluyen: excipientes tales como glucosa, lactosa, manteca de cacao, almidón, aceite vegetal hidrogenado, caolín y talco; aglutinantes como goma arábiga en polvo, tragacanto en polvo, gelatina y etanol; y disgregantes tales como laminaran y agar.

Para su uso como un supositorio, los vehículos convencionales conocidos en la técnica pueden usarse ampliamente. Algunos ejemplos de los mismos incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina y glicérido semisintético.

40 Para su uso como una inyección, pueden usarse soluciones, emulsiones o suspensiones. Estas soluciones, emulsiones o suspensiones preferentemente se esterilizan y se ajustan para que sean isotónicas a la sangre. Cualquier disolvente que pueda usarse como un diluyente médico puede usarse sin limitaciones en la producción de estas soluciones, emulsiones o suspensiones. Algunos ejemplos de los mismos incluyen agua, etanol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado y ésteres de ácido graso de sorbitán polioxietileno. En este caso, cada preparación puede contener sal común, glucosa o glicerina en una cantidad suficiente para preparar una solución isotónica. También, cada preparación puede contener un solubilizante habitual, tampón, agente suavizante y similares.

Estas preparaciones también pueden contener un colorante, un conservante, una fragancia, un sabor, un edulcorante y similares, si es necesario, y puede contener además un producto farmacéutico adicional.

50 La cantidad del compuesto del principio activo contenido en cada una de estas preparaciones no está particularmente limitada y se selecciona apropiadamente en un amplio intervalo. La composición generalmente contiene del 0,5 al 70 % en peso, preferentemente del 1 al 30 % en peso del compuesto con respecto al peso total.

55 La cantidad del compuesto usado difiere dependiendo de los síntomas, la edad, etc. de un paciente (animal de sangre caliente, en particular, un ser humano). La dosis diaria para administración oral a un humano adulto es de 2000 mg (preferentemente 100 mg) como límite superior y 0,1 mg (preferentemente 1 mg, más preferentemente 10 mg) como límite inferior y se administra deseablemente una vez a 6 veces al día según a los síntomas.

[Procedimiento de producción]

5 A continuación, se describirá un procedimiento típico para producir el compuesto representado por la fórmula general (I). El compuesto de la presente invención puede producirse por diversos procedimientos sintéticos. El procedimiento de producción que se muestra más adelante se da con fines ilustrativos. Debe entenderse que la presente invención no se limita a este ejemplo.

El compuesto representado por la fórmula general (I) e intermedios para la producción del mismo pueden producirse a través del uso de diversas reacciones conocidas en la técnica como se describe a continuación.

10 El compuesto de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo puede producirse mediante el uso de diversos procedimientos de producción conocidos en la técnica, tomando en cuenta las propiedades químicas de la estructura principal y sus sustituyentes. Los procedimientos conocidos en la técnica son procedimientos descritos en, por ejemplo, "Organic Functional Group Preparations", 2ª ed., Academic Press, Inc., 1989 y "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers Inc., 1989.

15 Dependiendo del grupo o grupos funcionales presentes en el compuesto, el grupo o grupos funcionales en un material de partida o un intermedio pueden protegerse con un grupo protector adecuado, o pueden reemplazarse por un grupo que puede convertirse fácilmente en el grupo funcional. Dicho enfoque puede ser eficaz para la técnica de producción.

Los ejemplos de dicho grupo funcional incluyen un grupo amino, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo. Los ejemplos de sus grupos protectores incluyen grupos protectores descritos en T.W. Greene y P.G. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (4ª ed., 2006)".

20 El grupo protector o el grupo que puede convertirse fácilmente en el grupo funcional puede seleccionarse adecuadamente para su uso de acuerdo con las condiciones de reacción de cada procedimiento de producción para la producción del compuesto.

De acuerdo con dicho procedimiento, la reacción puede realizarse después de la introducción del grupo, seguido de la retirada del grupo protector o la conversión en el grupo deseado de acuerdo con la necesidad de obtener el compuesto deseado.

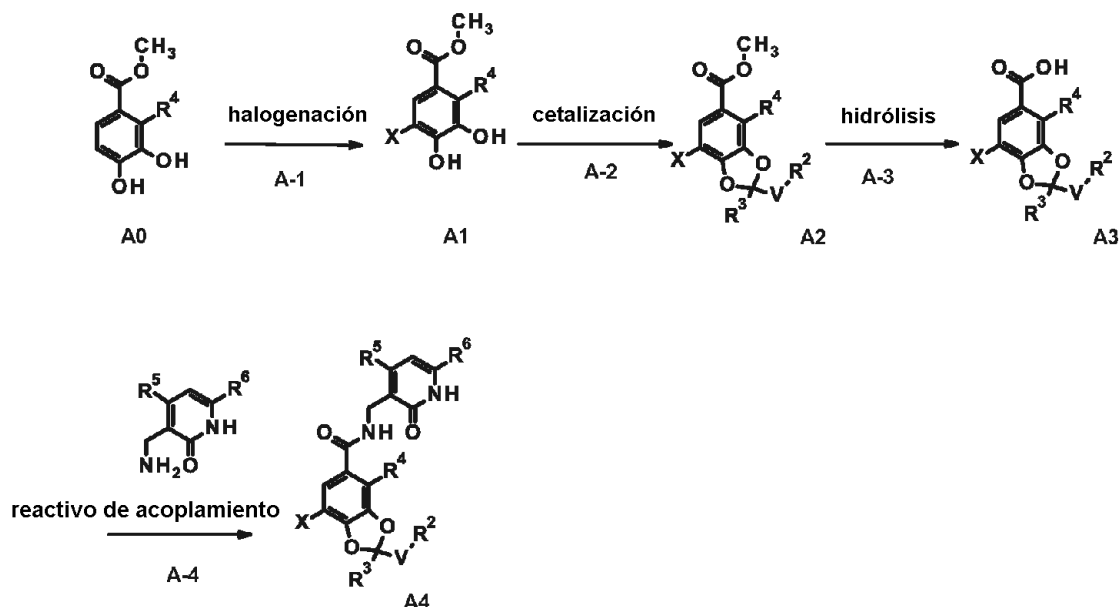
25 Un profármaco del compuesto puede producirse mediante, como en el caso del grupo protector mencionado anteriormente, la introducción de un grupo particular en un material de partida o intermedio, o realizando una reacción usando el compuesto obtenido. La reacción para producir el profármaco puede realizarse mediante el uso de un procedimiento conocido generalmente para los expertos en la materia, tales como esterificación convencional, amidación, deshidratación o hidrogenación.

30 En lo sucesivo en el presente documento, se describirán procedimientos para producir compuestos. Sin embargo, el procedimiento de producción de la presente invención no se limita a los procedimientos descritos más adelante de ningún modo.

35 El Procedimiento A-(a) es un procedimiento que implica: halogenar el compuesto (A0) mediante la etapa A-1; después cetilar el compuesto resultante A1 para producir el compuesto (A2) (etapa A-2); hidrolizar adicionalmente el compuesto (A2) mediante la etapa A-3; y después amidar el compuesto resultante (A3) mediante la etapa A-4 usando un agente de condensación para producir el compuesto (A4).

[Fórmula 3]

Procedimiento A-(a)



en el que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y V son como se han definido anteriormente, y X representa un átomo de cloro o un átomo de bromo.

Etapa A-1 (reacción de halogenación):

5 (1) Cloración:

Esta etapa implica agitar el compuesto (A0) durante 0,5 a 24 horas en refrigeración o en calentamiento en presencia de una cantidad igual o una cantidad en exceso de un agente de cloración en un disolvente inerte para la reacción para obtener el compuesto (A1) (X = Cl). Este compuesto se obtiene preferentemente mediante agitación a entre 0 y 60 °C durante 0,5 a 12 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen agua, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético, diclorometano y mezclas de los mismos. Los ejemplos del agente de cloración incluyen cloruro de sulfurilo, N-clorosuccinimida (NCS) y cloro. Pueden utilizarse de 1 a 2 equivalentes de un aditivo, tal como p-anisol para prevenir subproductos y mejorar los rendimientos.

15 (2) Bromación:

Esta etapa implica agitar el compuesto (A0) durante 0,5 a 24 horas en refrigeración o en calentamiento en presencia de una cantidad igual o una cantidad en exceso de un agente de bromación en un disolvente inerte para la reacción para obtener el compuesto A1 (X = Br). Este compuesto se obtiene preferentemente mediante agitación a entre 0 y 60 °C durante 0,5 a 12 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético, diclorometano y mezclas de los mismos. Los ejemplos del agente de bromación incluyen N-bromosuccinimida (NBS) y bromo. Puede utilizarse una cantidad igual o una cantidad en exceso de un aditivo, tal como p-anisol para prevenir subproductos y mejorar los rendimientos.

Etapa A-2 (reacción de cetalización):

(1) En caso de utilizar cetona:

Esta etapa implica calentar el compuesto (A1) a reflujo durante de 1 a 72 horas en condiciones de reflujo usando de 0,01 a 0,5 equivalentes de un catalizador ácido en un disolvente inerte para la reacción, a la vez que se deshidrata el compuesto usando un aparato Dean-Stark o similar para obtener el compuesto (A2). Este compuesto se obtiene preferentemente calentando el compuesto (A1) a reflujo a entre 80 y 120 °C durante de 3 a 24 horas usando de 0,1 a 0,3 equivalentes de un catalizador ácido, a la vez que se deshidrata el compuesto usando un aparato Dean-Stark o similar. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen benceno, tolueno y xileno. Los ejemplos del catalizador ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico y montmorillonita K10.

(2) En caso de utilizar un derivado de acetileno:

La reacción puede realizarse en condiciones conocidas en la siguiente referencia (Ming Li y col., J. Org. Chem., 73, 8658-8660 (2008)). Esta etapa implica agitar el compuesto (A1) durante de 1 a 24 horas en condiciones de calentamiento usando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un derivado de acetileno y de 0,01 a 0,3 equivalentes de un catalizador de Ru en un disolvente inerte para la reacción para obtener el compuesto (A2). Este compuesto se obtiene preferentemente agitando a entre 60 y 150 °C durante de 1 a 6 horas usando de 0,01 a 0,1 equivalentes de un catalizador de Ru. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen benceno, tolueno y xileno. Los ejemplos del catalizador de Ru incluyen, pero sin limitación, trirutenio(0) dodecacarbonilo. El producto puede obtenerse con un buen rendimiento incluso a partir de un derivado de acetileno poco reactivo mediante el uso de 0,01 a 0,5 equivalentes de un ligando de fosfina. Los ejemplos del ligando de fosfina usado en esta reacción incluyen trifenilfosfina, (2-bifenil)di-*terc*-butilfosfina (JohnPhos), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (RuPhos) y 5-(di-*terc*-butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazol (BippyPhos). El catalizador de Ru y cada ligando pueden adquirirse de Sigma-Aldrich Co., Strem Chemicals Inc., etc.

Etapa A-3 (hidrólisis):

Esta etapa implica agitar el compuesto (A2) durante de 3 a 96 horas en refrigeración o en calentamiento usando una cantidad igual o una cantidad en exceso de una solución alcalina acuosa en un disolvente para obtener el compuesto (A3). Este compuesto se obtiene preferentemente agitando a temperatura ambiente a 60 °C durante de 3 a 48 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente no inhiba la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen metanol, etanol, tetrahidrofurano, dimetoxietano, acetonitrilo y mezclas de los mismos. Los ejemplos del álcali incluyen bases inorgánicas, tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico.

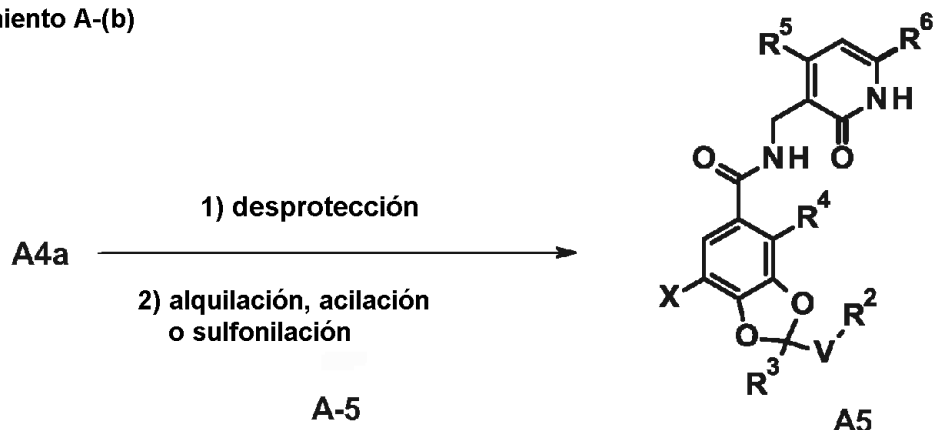
Etapa A-4 (reacción de amidación):

Esta etapa implica agitar el compuesto (A3) durante de 1 a 24 horas en refrigeración o en calentamiento usando una cantidad igual o una cantidad en exceso de una amina correspondiente y un agente de condensación en un disolvente inerte para la reacción para obtener el compuesto (A4). Este compuesto se obtiene preferentemente agitando de temperatura ambiente a 120 °C durante de 1 a 8 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo y mezclas de los mismos. Los ejemplos del agente de condensación incluyen diciclocarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) y 1,1'-carbonildiimidazol. Para la reacción puede preferirse el uso de un aditivo. Los ejemplos del aditivo incluyen N-hidroxisuccinimida (HOSu), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y 1-hidroxizotriazol (HOAt). Además, una base orgánica, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, o una base inorgánica, tal como carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido potásico o hidróxido sódico, puede ser ventajosa para el avance suave de la reacción.

El Procedimiento A-(b) es un procedimiento que implica desproteger un grupo protector para el grupo amino contenido en R² o R³ en el compuesto (A4a) en el que el grupo amino contenido en R² o R³ del compuesto (A4) sintetizado en el procedimiento A-(a) tiene el grupo protector, y realizando después alquilación, acilación, sulfonilación o similares para producir el compuesto (A5) (etapa A-5). Dependiendo de las propiedades del compuesto, las etapas pueden realizarse en un orden diferente de modo que el compuesto (A2) se somete en primer lugar a la etapa A-5, seguido de la etapa A-3 (hidrólisis) y la etapa A-4 (reacción de amidación).

[Fórmula 4]

Procedimiento A-(b)



en el que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y V son como se han definido anteriormente, y X representa un átomo de cloro o un átomo de bromo.

Etapa A-5

(1) Desprotección de grupo amino:

5 (en caso de un grupo Boc)

Esta etapa implica agitar el compuesto (A4a) que contiene un grupo Boc durante 0,5 a 24 horas en refrigeración o en calentamiento en presencia de un ácido, en un disolvente inerte para la reacción para obtener una amina. Este compuesto se obtiene preferentemente agitando a entre 0 °C y temperatura ambiente durante 0,5 a 12 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetato de etilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y mezclas de los mismos. Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico-metanol, ácido clorhídrico-1,4-dioxano, ácido clorhídrico-acetato de etilo y ácido trifluoroacético.

(en caso de un grupo Cbz)

15 Esta etapa implica agitar el compuesto (A4a) que contiene un grupo Cbz durante 0,5 a 12 horas en una atmósfera de hidrógeno en refrigeración o en calentamiento en presencia de un catalizador de reducción, en un disolvente inerte para la reacción para obtener una amina. Este compuesto se obtiene preferentemente agitando a temperatura ambiente a 40 °C durante 0,5 a 6 horas en una atmósfera de hidrógeno. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua y mezclas de los mismos. Los ejemplos del catalizador de reducción incluyen paladio-carbono, níquel Raney, platino-carbono y óxido de platino.

(2) Alquilación, acilación o sulfonilación:

(Alquilación)

25 Esta etapa implica agitar la amina obtenida mediante desprotección durante 0,5 a 24 horas en refrigeración o en calentamiento usando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un haluro de alquilo o ácido dialquilsulfúrico correspondiente en presencia de una base en un disolvente inerte para la reacción para obtener el compuesto (A5). Este compuesto se obtiene preferentemente agitando a entre 0 °C y 60 °C durante 0,5 a 12 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, N,N-dimetilformamida y mezclas de los mismos. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina y diisopropiletilamina, y bases inorgánicas, tales como carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido potásico e hidróxido sódico.

35 Como alternativa, puede añadirse una cantidad igual o una cantidad en exceso de un aldehído y cetona correspondiente a la amina obtenida mediante desprotección en un disolvente inerte para la reacción, y la mezcla puede agitarse durante 0,5 a 24 horas en refrigeración o en calentamiento, en presencia de un agente reductor para obtener el compuesto A5. Este compuesto se obtiene preferentemente mediante agitación a entre 0 y 60 °C durante 0,5 a 12 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y mezclas de los mismos. Los ejemplos del agente de reducción incluyen cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico y borohidruro sódico. Como alternativa, puede usarse un catalizador de reducción, tal como paladio-carbono, níquel Raney, platino-carbono u óxido de platino en lugar del agente de reducción en una atmósfera de hidrógeno.

(Acilación)

45 Esta etapa implica agitar la obtenida mediante desprotección durante 0,5 a 24 horas en refrigeración o en calentamiento usando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un cloruro de acilo o anhídrido carboxílico correspondiente en presencia de una base en un disolvente inerte para la reacción para obtener el compuesto (A5). Este compuesto se obtiene preferentemente mediante agitación a entre 0 y 60 °C durante 0,5 a 6 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y mezclas de los mismos. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina y diisopropiletilamina, y bases inorgánicas, tales como carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido potásico e hidróxido sódico.

(Sulfonilación)

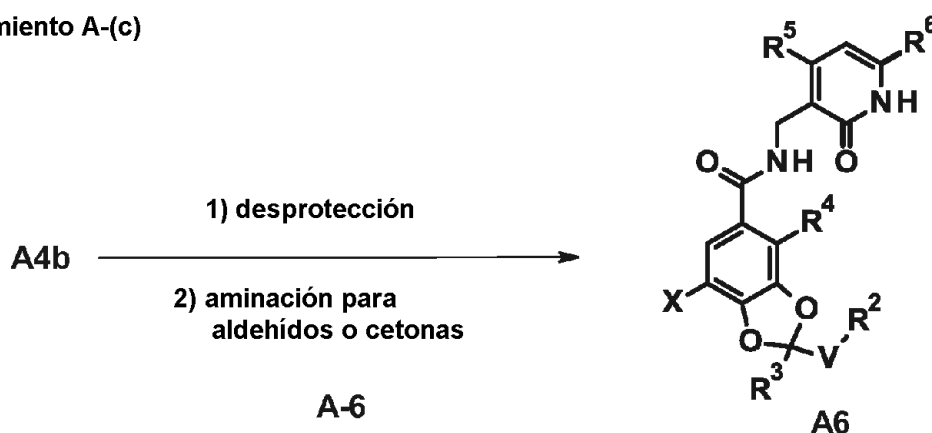
Esta etapa implica agitar la amina obtenida mediante desprotección durante 0,5 a 24 horas en refrigeración o en calentamiento usando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un cloruro de sulfonilo o anhídrido sulfónico

correspondiente en presencia de una base en un disolvente inerte para la reacción para obtener el compuesto A5. Este compuesto se obtiene preferentemente mediante agitación a entre 0 y 60 °C durante 0,5 a 6 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y mezclas de los mismos. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina y diisopropiletilamina, y bases inorgánicas, tales como carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido potásico e hidróxido sódico.

El Procedimiento A-(c) es un procedimiento que implica desproteger un grupo protector (grupo cetal) para el grupo carbonilo contenido en R² o R³ en el compuesto (A4b), en el que el grupo carbonilo contenido en R² o R³ del compuesto (A4) sintetizado en el procedimiento A-(a) tiene el grupo protector (grupo cetal), y a continuación realizar aminación reductora o similar usando una amina para producir el compuesto (A6). Dependiendo de las propiedades del compuesto, las etapas pueden realizarse en un orden diferente de modo que el compuesto (A2) se somete en primer lugar a la etapa A-6, seguido de la etapa A-3 (hidrólisis) y la etapa A-4 (reacción de amidación).

[Fórmula 5]

Procedimiento A-(c)



en el que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y V son como se han definido anteriormente, y X representa un átomo de cloro o un átomo de bromo.

Etapas A-6

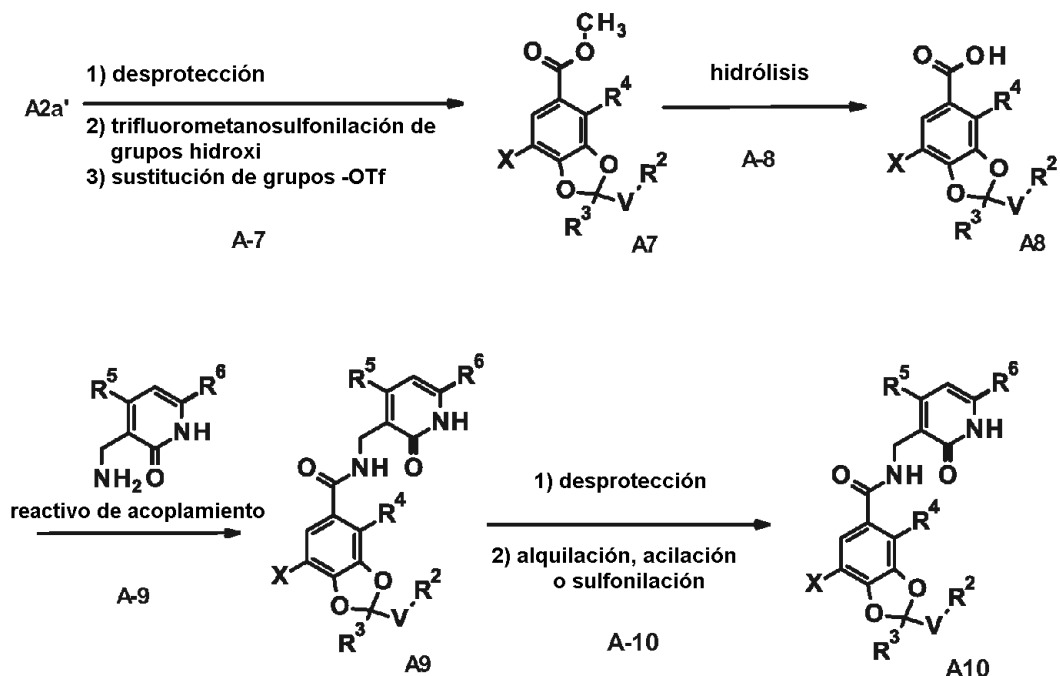
(1) Esta etapa implica agitar el compuesto (A4b) que contiene un grupo carbonilo protegido con cetal durante 0,5 a 48 horas en refrigeración o en calentamiento en presencia de una cantidad catalítica a una cantidad en exceso de un ácido en un disolvente acuoso inerte para la reacción, para obtener un compuesto de carbonilo. Este compuesto se obtiene preferentemente mediante agitación a entre 0 y 60 °C durante 0,5 a 24 horas. El disolvente acuoso utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente no inhiba la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir disolventes acuosos tales como metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo y mezclas de los mismos. Los ejemplos de ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico-metanol, ácido clorhídrico-1,4-dioxano, ácido clorhídrico-acetato de etilo, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico y p-toluenosulfonato de piridinio.

(2) Esta etapa implica añadir una cantidad igual o una cantidad en exceso de una amina primaria o secundaria correspondiente al compuesto de carbonilo obtenido en la etapa anterior, en un disolvente inerte para la reacción, y agitar la mezcla durante 0,5 a 24 horas en refrigeración o en calentamiento en presencia de un agente reductor para obtener también el compuesto (A6). Este compuesto se obtiene preferentemente mediante agitación a entre 0 y 60 °C durante 0,5 a 12 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y mezclas de los mismos. Los ejemplos del agente de reducción incluyen cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico y borohidruro sódico. Como alternativa, un catalizador de reducción tal como paladio-carbono, níquel Raney, platino-carbono u óxido de platino pueden usarse en lugar del agente de reducción en una atmósfera de hidrógeno.

El Procedimiento A-(d) es un procedimiento que implica desproteger un grupo protector para el grupo hidroxilo en R² en el compuesto (A2a') en el que el grupo hidroxilo en R² del compuesto (A2) sintetizado en el procedimiento A-(a) tiene el grupo protector y trifluorometanosulfonilar el grupo hidroxilo, seguido de la introducción de un sustituyente a través de una reacción de sustitución posterior. Después de la introducción de un sustituyente, pueden realizarse la etapa A-8 (hidrólisis de éster) y la etapa A-9 (amidación) para producir el compuesto (A9). Cuando R² contiene un grupo amino protegido, la desprotección del grupo amino y la posterior reacción, tal como alquilación, acilación o sulfonilación, puede realizarse de la misma manera que en el procedimiento A-(b).

[Fórmula 6]

Procedimiento A-(d)



en el que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y V son como se han definido anteriormente, y X representa un átomo de cloro o un átomo de bromo.

5 Etapa A-7

(1) Desprotección del grupo hidroxilo

(En caso de un grupo tetrahidropiraniilo (THP), grupo 1-etoxietilo, grupo metoximetilo, grupo metoxietoximetilo o similares)

Esta etapa implica agitar el compuesto (A2a') que contiene un grupo hidroxilo protegido con el grupo protector mencionado anteriormente durante 0,5 a 48 horas en refrigeración o en calentamiento, en presencia de una cantidad catalítica a una cantidad en exceso de un ácido en un disolvente para obtener un compuesto de alcohol. Este compuesto se obtiene preferentemente mediante agitación a entre 0 y 60 °C durante 0,5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente no inhiba la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir metanol, etanol, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, agua y mezclas de los mismos. Los ejemplos de ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico-metanol, ácido clorhídrico-1,4-dioxano, ácido clorhídrico-acetato de etilo, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico y p-toluenosulfonato de piridinio.

(En caso de un grupo sililo)

Esta etapa implica agitar el compuesto (A2a') que contiene un grupo hidroxilo protegido con un grupo sililo durante 0,5 a 48 horas en refrigeración o en calentamiento usando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un reactivo de desililación, en un disolvente, para obtener un compuesto de alcohol. Este compuesto se obtiene preferentemente mediante agitación a entre 0 y 60 °C durante 0,5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente no inhiba la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir metanol, etanol, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, agua y mezclas de los mismos. Los ejemplos de reactivo de desililación incluyen ácidos, fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), fluoruro de hidrógeno y fluorhidrato de piridina. Los ejemplos del ácido pueden incluir ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico-metanol, ácido clorhídrico-1,4-dioxano, ácido clorhídrico-acetato de etilo, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico y ácido trifluoroacético. La reacción puede realizarse usando una cantidad catalítica del ácido.

(2) Esta etapa implica agitar el compuesto de alcohol obtenido mediante la etapa anterior durante 0,5 a 48 horas en refrigeración o en calentamiento usando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un reactivo de trifluorometanosulfonilación en presencia de una base, en un disolvente inerte para la reacción, para obtener un

compuesto de trifluorometanosulfonyloxi. Este compuesto se obtiene preferentemente agitando a entre $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y temperatura ambiente durante 0,5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y mezclas de los mismos. Los ejemplos del reactivo de trifluorometanosulfonylación incluyen anhídrido trifluorometanosulfónico, cloruro de ácido trifluorometanosulfónico y N-fenil bis(trifluorometanosulfonylimida). Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina y diisopropiletilamina, y bases inorgánicas, tales como carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido potásico e hidróxido sódico.

(3) Esta etapa implica agitar el compuesto de trifluorometanosulfonyloxi obtenido mediante la etapa anterior durante 0,5 a 48 horas en refrigeración o en calentamiento, usando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un reactivo nucleófilo en presencia o ausencia de una base, en un disolvente inerte para la reacción, para obtener el compuesto (A7). Este compuesto se obtiene preferentemente mediante agitación a entre -78 y $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 0,5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos. Los ejemplos del reactivo nucleófilo incluyen aminas primarias y secundarias, y complejos ato, tales como reactivos de Gilman. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina y diisopropiletilamina, bases inorgánicas, tales como carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido potásico e hidróxido sódico.

Etapa A-8: Esta etapa puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-3.

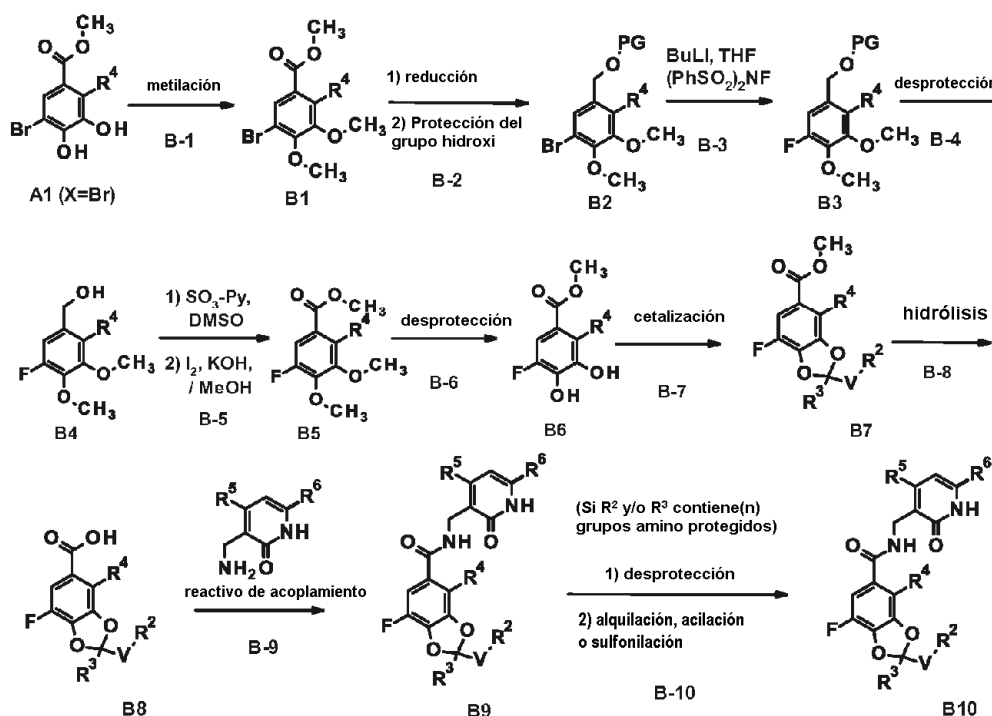
Etapa A-9: Esta etapa puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-4.

Etapa A-10: Esta etapa puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-5.

El procedimiento B es un procedimiento que emplea el compuesto (A1) ($X = \text{Br}$), sintetizado por el procedimiento A, como material de partida e implica convertir el átomo de bromo en F mediante el uso de litación y posterior uso de un agente de fluoración electrófilo para producir el intermedio de flúor (B6), y realizar adicionalmente cetalización (B-7), hidrólisis (B-8), amidación (B-9) y conversión de un grupo amino (B-10) en de la misma manera que en el procedimiento A para producir el compuesto (B9) o el compuesto (B10). Dependiendo de las propiedades del compuesto, las etapas pueden realizarse en un orden diferente de modo que el compuesto (B7) se somete en primer lugar a la etapa B-10, seguido de la etapa B-8 (hidrólisis) y la etapa B-9 (reacción de amidación).

[Fórmula 7]

Procedimiento B



en el que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y V son como se han definido anteriormente, y PG representa un grupo protector de sililo.

Etapa B-1 (reacción de metilación):

Esta etapa implica agitar el compuesto (A1) durante 0,5 a 48 horas en refrigeración o en calentamiento usando una cantidad en exceso de un reactivo de metilación, en presencia de una base, en un disolvente inerte para la reacción, para obtener el compuesto (B1). Este compuesto se obtiene preferentemente mediante agitación a entre 0 y 60 °C durante 0,5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos. Los ejemplos del reactivo de metilación incluyen yoduro de metilo y sulfato de metilo. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina y diisopropiltilamina, y bases inorgánicas, tales como carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido potásico e hidróxido sódico.

Etapa B-2

(1) Reducción de éster:

Esta etapa implica agitar el compuesto (B1) durante 0,5 a 48 horas en refrigeración o en calentamiento usando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un agente de reducción, en un disolvente inerte para la reacción, para obtener un compuesto de alcohol. Este compuesto se obtiene preferentemente agitando a entre -78 °C y temperatura ambiente durante 0,5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano y mezclas de los mismos. Los ejemplos del agente de reducción incluyen hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutil aluminio e hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio.

(2) Protección de grupo hidroxilo con grupo sililo:

Esta etapa implica agitar el alcohol obtenido mediante la etapa anterior durante 0,5 a 48 horas en refrigeración o en calentamiento usando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un agente de sililación, en presencia de una base, en un disolvente inerte para la reacción, para obtener el compuesto (B3). Este compuesto se obtiene preferentemente mediante agitación a entre 0 y 60 °C durante 0,5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos. Los ejemplos del agente de sililación incluyen trimetilclorosilano, trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, trietilclorosilano, trifluorometanosulfonato de trietilsililo, triisopropilclorosilano, trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo, *terc*-butildimetilclorosilano, trifluorometanosulfonato de *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilclorosilano y trifluorometanosulfonato de *terc*-butildifenilsililo. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiltilamina, imidazol y 4-dimetilaminopiridina, y bases inorgánicas, tales como carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido potásico e hidróxido sódico.

Etapa B-3 (fluoración):

Esta etapa implica litar el compuesto (B2) obtenido mediante la etapa anterior con un reactivo de litio orgánico o similar, en refrigeración en un disolvente inerte para la reacción, y agitar el compuesto resultante durante 0,5 a 48 horas en refrigeración o en calentamiento usando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un agente de fluoración para obtener el compuesto (B3). Este compuesto se obtiene preferentemente agitando a entre -78 °C y temperatura ambiente durante 0,5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano y mezclas de los mismos. Los ejemplos del reactivo de litio orgánico incluyen *n*-butillitio, *sec*-butillitio y *terc*-butillitio. Los ejemplos del agente de fluoración incluyen *N*-fluorobencenosulfonimida y triflato de *N*-fluoropiridinio.

Etapa B-4 (desprotección):

Esta etapa implica agitar el compuesto (B3) durante 0,5 a 48 horas en refrigeración o en calentamiento usando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un reactivo de desililación, en un disolvente, para obtener el compuesto (B4). Este compuesto se obtiene preferentemente mediante agitación a entre 0 y 60 °C durante 0,5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente no inhiba la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, agua y mezclas de los mismos. Los ejemplos de reactivo de desililación incluyen ácidos, fluoruro de *tetrabutylammonio* (TBAF), fluoruro de hidrógeno y fluorhidrato de piridina. Los ejemplos del ácido pueden incluir ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico-metanol, ácido clorhídrico-1,4-dioxano, ácido clorhídrico-acetato de etilo, ácido acético, ácido *p*-toluenosulfónico y ácido trifluoroacético. La reacción puede realizarse usando una cantidad catalítica del ácido.

Etapa B-5 (oxidación en aldehído y síntesis de éster metílico)

(1) Oxidación en aldehído:

Esta etapa implica agitar el compuesto (B4) durante 0,5 a 48 horas en refrigeración o en calentamiento usando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un agente de oxidación en un disolvente inerte para la reacción, para obtener un compuesto de aldehído. Este compuesto se obtiene preferentemente mediante agitación a entre -78 y 60 °C durante 0,5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir dimetilsulfóxido, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y mezclas de los mismos. Los ejemplos del agente de oxidación incluyen dimetilsulfóxido y anhídrido acético (oxidación de Albright-Goldman), dimetilsulfóxido, SO₃-piridina y trietilamina (oxidación de Parikh-Doering), dimetilsulfóxido, N,N'-diciclohexilcarbodiimida y ácido trifluoroacético (oxidación de Pfitzner-Moffatt), dimetilsulfóxido, dióxido de manganeso o cloruro de oxalilo y trietilamina (oxidación de Swern).

5

10 (2) Síntesis de éster metílico:

Esta etapa implica agitar el aldehído obtenido mediante la etapa anterior durante 0,5 a 48 horas en refrigeración o en calentamiento usando una cantidad igual o una cantidad en exceso de yodo, en presencia de una base, en un disolvente, para obtener el compuesto (B5). Este compuesto se obtiene preferentemente agitando a entre 0 °C y temperatura ambiente durante 0,5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente no inhiba la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir metanol. Los ejemplos de la base incluyen carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido potásico e hidróxido sódico.

15

Etapa B-6 (desprotección de catecol):

Esta etapa implica agitar el compuesto (B5) durante 0,5 a 48 horas en refrigeración o en calentamiento usando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un reactivo de desprotección en un disolvente inerte para la reacción, para obtener el compuesto (B6). Este compuesto se obtiene preferentemente mediante agitación a entre -78 y 60 °C durante 0,5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y mezclas de los mismos. Los ejemplos del reactivo de desprotección incluyen tribromuro de boro, tricloruro de boro, cloruro de aluminio, bromuro de aluminio y yoduro de magnesio.

20

25 La Etapa B-7 puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-2.

La Etapa B-8 puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-3.

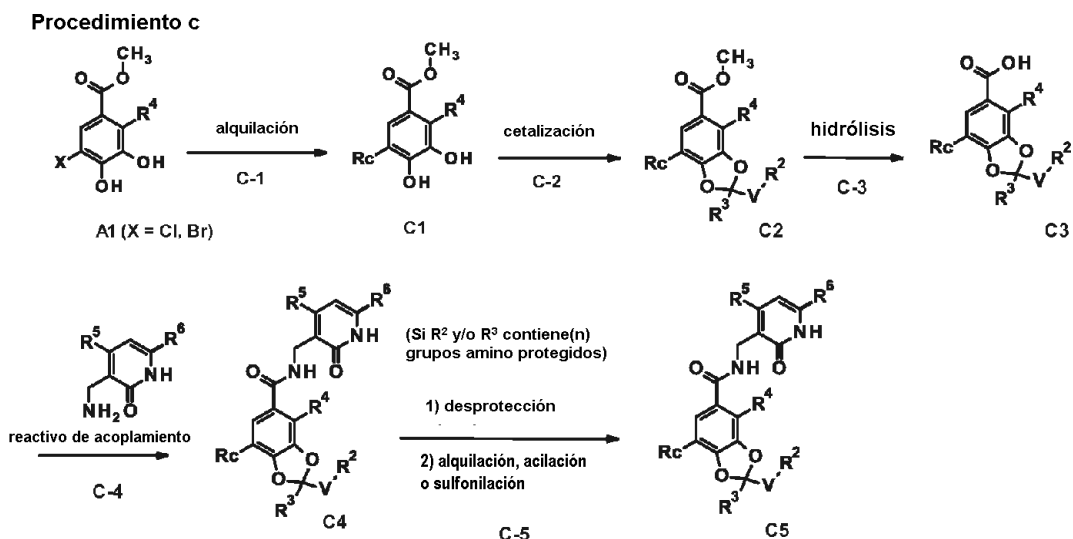
La Etapa B-9 puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-4.

La Etapa B-10 puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-5.

30

El Procedimiento C emplea el compuesto (A1) (X = Cl o Br), sintetizado por el procedimiento A, como material de partida. El halógeno se reemplaza por un grupo alquilo (Rc) para producir un intermedio (C1), y puede realizarse adicionalmente cetalización (C-2), hidrólisis (C-3) y conversión de un grupo amino (C-5) de la misma manera que el procedimiento A para producir el compuesto (C4) o el compuesto (C5). Dependiendo de las propiedades del compuesto, las etapas pueden realizarse en un orden diferente de modo que el compuesto (C2) se somete en primer lugar a la etapa C-5, seguido de la etapa C-3 (hidrólisis) y la etapa C-4 (reacción de amidación).

[Fórmula 8]



35

en el que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y V son como se han definido anteriormente, Rc representa un grupo alquilo C₁-C₆ y X

representa un átomo de cloro o un átomo de bromo.

La reacción de la etapa C-1 (reacción de alquilación) puede realizarse en las condiciones mostradas en la siguiente referencia (Adv. Synth. Catal., 348, 686-690 (2006)). Esta etapa implica agitar el compuesto (A1) durante 0,5 a 48 horas en refrigeración o en calentamiento usando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un reactivo de alquilación, un catalizador de paladio y un ligando en un disolvente inerte para la reacción, para obtener el compuesto (C1). Este compuesto se obtiene preferentemente agitando de temperatura ambiente a 80 °C durante 0,5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, benceno, tolueno, xileno, hexano y mezclas de los mismos. Los ejemplos del reactivo de alquilación incluyen aductos de trialquil aluminio-amina terciaria, tales como aductos de trimetil aluminio-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y aductos de trietil aluminio-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano. Los ejemplos del catalizador de paladio pueden incluir tris(dibencilidenoacetona)dipaladio y tetraquis(trifenilfosfina)paladio. Los ejemplos del ligando incluyen 2-(diclohexilfosfino)-2'-(dimetilamino)bifenilo (DavePhos), 2-diclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) y 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (t-BuXPhos).

La Etapa C-2 puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-2.

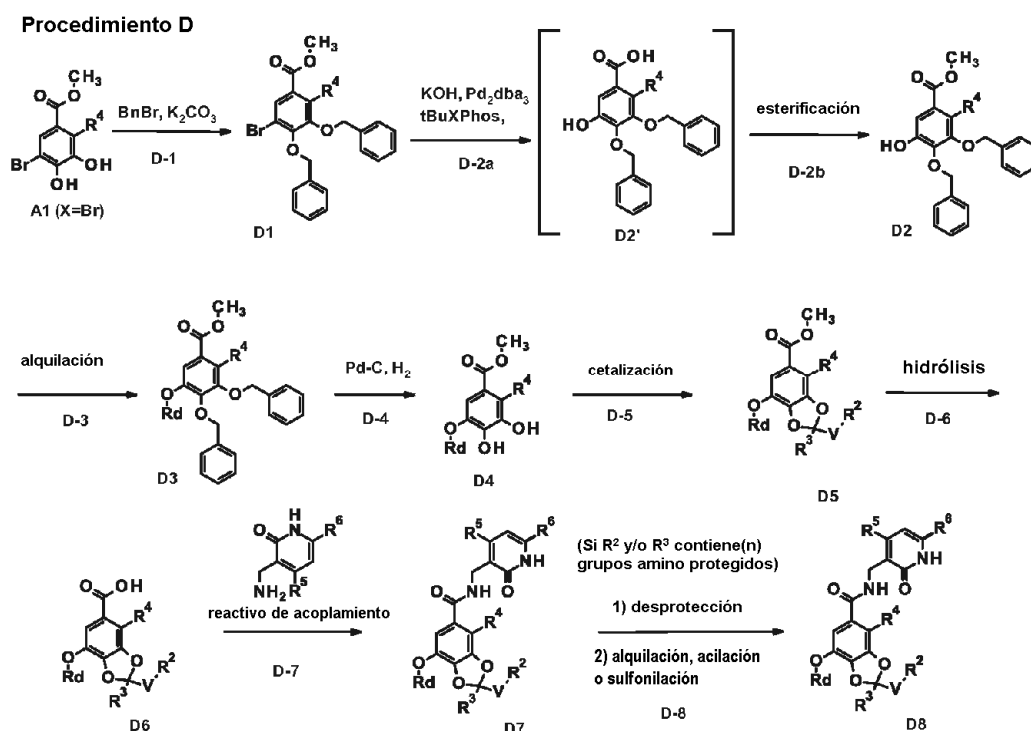
La Etapa C-3 puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-3.

La Etapa C-4 puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-4.

La Etapa C-5 puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-5.

El procedimiento D es un procedimiento que emplea el compuesto (A1) (X = Br), sintetizado mediante el procedimiento A, como material de partida e implica convertir el átomo de bromo en un grupo hidroxilo para producir un intermedio de alcoxi (D4), y realizar adicionalmente cetalización (D-5), hidrólisis (D-6), amidación (D-7) y conversión de un grupo amino (D-8) de la misma manera que en el procedimiento A para producir el compuesto (D7) o el compuesto (D8). Dependiendo de las propiedades del compuesto, las etapas pueden realizarse en un orden diferente de modo que el compuesto (D5) se somete en primer lugar a la etapa D-8, seguido de la etapa D-6 (hidrólisis) y la etapa D-7 (reacción de amidación).

[Fórmula 9]



en el que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y V son como se han definido anteriormente, y Rd representa un grupo alquilo C₁-C₆.

Etapa D-1 (protección con bencil éter):

El compuesto (D1) puede obtenerse de la misma manera que en la etapa B-1 usando el compuesto (A1) y una cantidad

igual o una cantidad en exceso de un haluro de bencilo.

Etapa D-2a (reacción de sustitución):

5 Esta etapa implica agitar el compuesto (D1) durante 0,5 a 48 horas en refrigeración o en calentamiento usando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un hidróxido de metal alcalino, un catalizador de paladio y un ligando en un disolvente inerte para la reacción, para obtener el compuesto (D2). Este compuesto se obtiene preferentemente agitando de temperatura ambiente a 80 °C durante 0,5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, agua y mezclas de los mismos. Los ejemplos del hidróxido de metal alcalino incluyen hidróxido potásico, hidróxido sódico e hidróxido de litio. Los ejemplos del catalizador de paladio pueden incluir tris(dibencilidenoacetona)dipaladio y tetraquis(trifenilfosfina)paladio. Los ejemplos del ligando incluyen 2-(diciclohexilfosfino)-2'-(dimetilamino)bifenilo (DavePhos), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) y 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (t-BuXPhos).

Si el compuesto (D2') se obtiene mediante la hidrólisis de un éster en la etapa D-2a, el éster metílico puede sintetizarse de nuevo en la etapa D-2b.

15 Etapa D-2b (esterificación de metilo):

Esta etapa implica agitar el compuesto (D2') durante 0,5 a 48 horas en refrigeración o en calentamiento en presencia de un ácido en un disolvente de metanol para obtener el compuesto (D2). Este compuesto se obtiene preferentemente agitando de temperatura ambiente a temperatura de reflujo durante 0,5 a 24 horas. Los ejemplos del ácido utilizado en esta reacción incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico-metanol, ácido clorhídrico-1,4-dioxano y ácido p-toluenosulfónico.

Etapa D-3 (reacción de alquilación):

Esta etapa implica obtener el compuesto (D3) de la misma manera que en la etapa B-1 usando el compuesto (D2) y una cantidad igual o una cantidad en exceso de un haluro de alquilo o ácido dialquilsulfúrico, etc.

25 Cuando Rd representa un grupo metilo, el compuesto (D3) puede sintetizarse mediante la metilación del compuesto (D2') en una etapa de la misma manera que en la etapa B-1.

Etapa D-4 (reacción de desprotección):

30 Esta etapa implica agitar el compuesto (D3) durante 0,5 a 24 horas en una atmósfera de hidrógeno en refrigeración o en calentamiento usando un catalizador de reducción en un disolvente inerte para la reacción, para obtener el compuesto (D4). Este compuesto se obtiene preferentemente agitando de temperatura ambiente a 40 °C durante 0,5 a 6 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, agua y mezclas de los mismos. Los ejemplos del catalizador de reducción incluyen paladio-carbono, níquel Raney, platino-carbono y óxido de platino.

La Etapa D-5 puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-2.

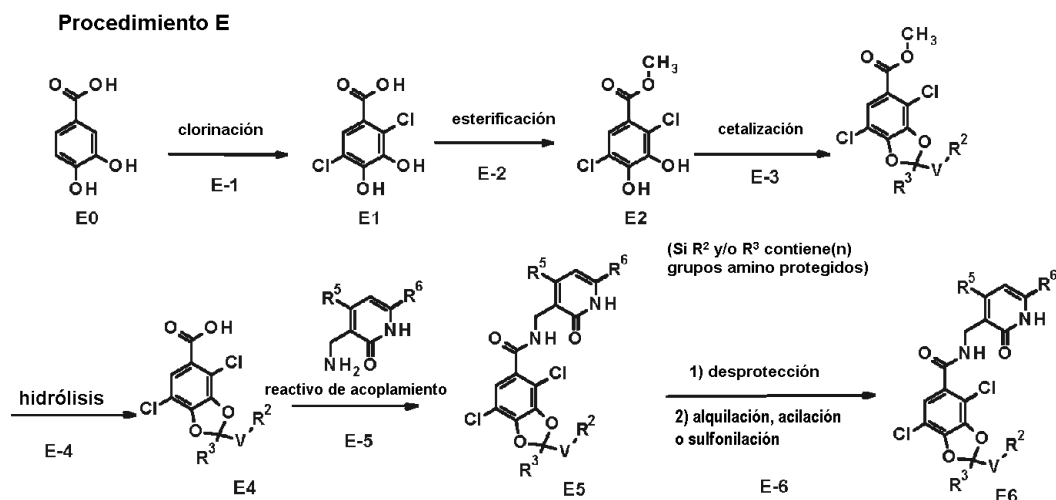
35 La Etapa D-6 puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-3.

La Etapa D-7 puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-4.

La Etapa D-8 puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-5.

40 El procedimiento E es un procedimiento que implica someter el compuesto (E0) a cloración (E-1) y esterificación (E-2) para producir el compuesto (E2), y realizar adicionalmente cetalización (E-3), hidrólisis (E-4), amidación (E-5) y conversión de un grupo amino (E-6) de la misma manera que en el procedimiento A, para producir el compuesto (E6). Dependiendo de las propiedades del compuesto, las etapas pueden realizarse en un orden diferente de modo que el compuesto (E3) se somete en primer lugar a la etapa E-6, seguido de la etapa E-4 (hidrólisis) y la etapa E-5 (reacción de amidación).

[Fórmula 10]



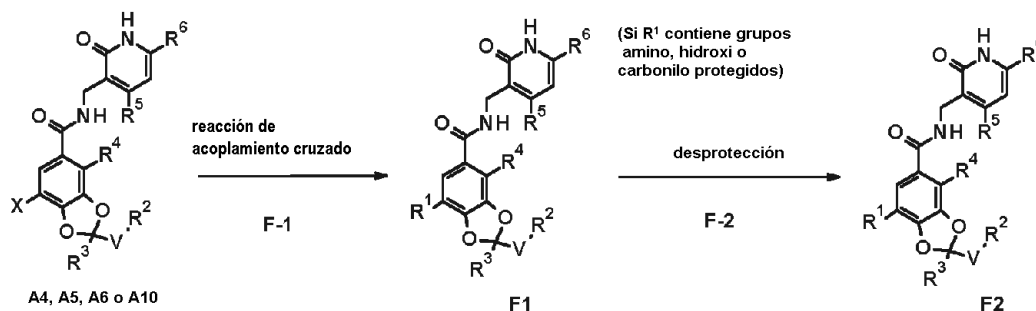
en el que R², R³, R⁵, R⁶ y V son como se han definido anteriormente.

Etapa E-1 (reacción de cloración):

- 5 Esta etapa implica agitar el compuesto (E0) durante 0,5 a 24 horas en refrigeración o en calentamiento usando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un agente de cloración en un disolvente inerte para la reacción, para obtener el compuesto E2. Este compuesto se obtiene preferentemente mediante agitación a entre 0 y 80 °C durante 0,5 a 12 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir tetrahidrofurano, diclorometano, ácido acético, acetato de etilo y mezclas de los mismos. Los ejemplos del reactivo de cloración incluyen cloruro de sulfurilo y cloro.
- 10 La Etapa E-2 puede realizarse de la misma manera que en la etapa D-2b.
- La Etapa E-3 puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-2.
- La Etapa E-4 puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-3.
- La Etapa E-5 puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-4.
- La Etapa E-6 puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-5.
- 15 El procedimiento F-(a) es un procedimiento que implica someter el compuesto (A4), el compuesto (A5), el compuesto (A6) o el compuesto (A10) obtenido por el procedimiento mencionado anteriormente a una reacción de acoplamiento cruzado usando un catalizador de metal de transición o similar para producir el compuesto (F1). Cuando R¹ contiene un grupo amino protegido, puede producirse un grupo hidroxí o grupo carbonilo, correspondiente al compuesto (F2) mediante desprotección.

[Fórmula 11]

Procedimiento F-(a)



en el que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y V son como se han definido anteriormente, y X representa un átomo de cloro o un átomo de bromo.

Etapa F-1 (reacción de acoplamiento cruzado):

5 Esta etapa implica agitar el compuesto (A4), el compuesto (A5), el compuesto (A6) o el compuesto (A10) durante 0,5 a 24 horas en condiciones de calentamiento usando un catalizador de paladio o un catalizador de níquel y una cantidad igual o una cantidad en exceso de ácido borónico, éster de pinacol del ácido borónico (para acoplamiento de Suzuki-Miyaura), un reactivo de estaño orgánico (para acoplamiento de Stille) o un compuesto de alqueno (para reacción de Heck) en presencia de una base, en un disolvente inerte para la reacción, para obtener el compuesto (F1). Este compuesto se obtiene preferentemente mediante agitación a entre 60 y 120 °C durante 0,5 a 12 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, agua, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, benceno, tolueno, xileno y mezclas de los mismos. Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, acetato de paladio, acetilacetato de paladio y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio. Los ejemplos del catalizador de níquel incluyen dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]níquel y dicloruro de bis(trifenilfosfina)níquel. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU) y 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno (DBN), y bases inorgánicas, tales como bicarbonato potásico, bicarbonato sódico, carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido potásico, hidróxido sódico, fosfato potásico y fosfato sódico.

20 Etapa F-2 (desprotección):

(Cuando R¹ contiene un grupo amino protegido)

Esta etapa puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-5(1).

(Cuando R¹ contiene un grupo hidroxilo protegido)

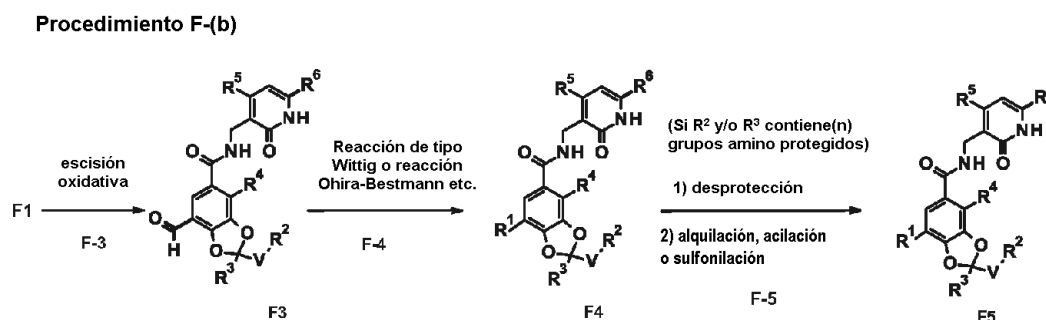
Esta etapa puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-7(1).

25 (Cuando R¹ contiene un grupo carbonilo protegido)

Esta etapa puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-6(1).

El procedimiento F-(b) es un procedimiento que implica convertir el compuesto (F1) obtenido por el procedimiento F-(a) en el que el sustituyente R¹ es un grupo vinilo, en un aldehído mediante escisión oxidativa (F-3), seguido de la etapa F-4 de producir un compuesto de alqueno a través de una reacción de tipo Wittig o reacción de Ohira-Bestmann etc. Cuando R² o R³ en el compuesto (F4) contiene un grupo amino protegido, el compuesto F5 puede producirse mediante la retirada del grupo protector, seguido de alquilación, acilación, sulfonilación o similares (F-5).

[Fórmula 12]



en el que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y V son como se han definido anteriormente.

35 Etapa F-3 (reacción de escisión oxidativa):

Esta etapa implica agitar el compuesto (F1) durante 0,5 a 48 horas en condiciones de refrigeración o en calentamiento usando un catalizador de oxidación y una cantidad igual o una cantidad en exceso de agente de oxidación en un disolvente inerte para la reacción, para obtener el compuesto (F3). Este compuesto se obtiene preferentemente mediante agitación a entre 0 y 40 °C durante 0,5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, agua y mezclas de los mismos. Los ejemplos del catalizador

de oxidación incluyen tetraóxido de osmio y tetraóxido de osmio microencapsulado. Los ejemplos del agente de oxidación incluyen peryodato sódico y peryodato potásico.

Etapa F-4:

(En caso de sintetizar alqueno)

- 5 Esta etapa implica agitar el compuesto (F3) durante 0,5 a 24 horas en condiciones de refrigeración o en calentamiento usando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un reactivo de Wittig, reactivo de Horner-Wadsworth-Emmonds, o similares, correspondiente en presencia de una base en un disolvente inerte para la reacción para obtener el compuesto (F4). Este compuesto se obtiene preferentemente agitando a entre -78 °C y temperatura ambiente durante 0,5 a 12 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el
- 10 disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano y mezclas de los mismos. Los ejemplos de la base incluyen n-butilitio, sec-butillitio, *terc*-butillitio, diisopropilamida de litio (LDA), bis(trimetilsilil)amida de litio (LHMDS), hidruro sódico, *terc*-butóxido potásico, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU) y 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno (DBN).

(En caso de sintetizar alquino)

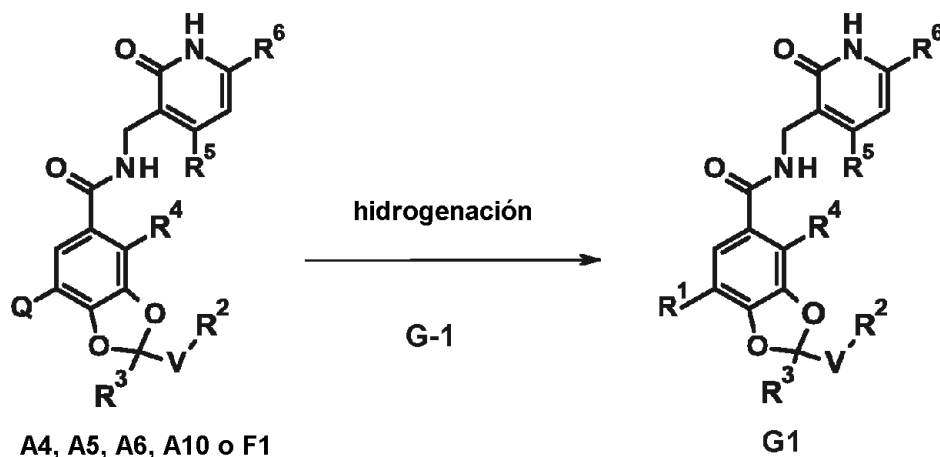
- 15 Esta etapa implica agitar el compuesto (F3) durante 0,5 a 48 horas en condiciones de refrigeración o en calentamiento usando una cantidad igual o una cantidad en exceso de diazometilfosfonato de dimetilo (reactivo de Seyferth-Gilbert), (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (reactivo Ohira-Bestmann), o similares, en presencia de una base en un disolvente inerte para la reacción, para obtener el compuesto (F4). Este compuesto se obtiene preferentemente agitando a entre -78 °C y temperatura ambiente durante 0,5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no
- 20 está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, metanol, etanol y mezclas de los mismos. Los ejemplos de la base incluyen n-butilitio, *terc*-butóxido potásico, carbonato sódico y carbonato potásico.

- 25 Como alternativa, el compuesto (F3) puede agitarse durante 0,5 a 48 horas en condiciones de refrigeración o en calentamiento usando una cantidad igual o una cantidad en exceso de tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en un disolvente inerte para la reacción, para obtener un intermedio de dibromoolefina, y este intermedio puede tratarse con una cantidad en exceso de una base para obtener el compuesto (F4) (procedimiento de Corey-Fuchs). Este compuesto se obtiene preferentemente agitando a entre 0 °C y temperatura ambiente durante 0,5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción.
- 30 Los ejemplos del mismo incluyen diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano y mezclas de los mismos, para la síntesis de un intermedio de dibromoolefina e incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano y mezclas de los mismos para la etapa de tratamiento del intermedio de dibromoolefina con una base para obtener el compuesto F4. Los ejemplos de la base utilizada en esta reacción incluyen n-butilitio, sec-butillitio y *terc*-butillitio.

La Etapa F-5 puede realizarse de la misma manera que en la etapa A-5.

- 35 El procedimiento G es una etapa que implica deshalogenar el compuesto (A4), el compuesto (A5), el compuesto (A6), el compuesto (A10) o el compuesto (F1) (cuando el sustituyente R¹ es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo alqueno C₂-C₆) obtenido por los procedimientos mencionados anteriormente a través de una reacción de hidrogenación o reducción del doble enlace para producir el compuesto (G1).

[Fórmula 13]

Procedimiento G

en el que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y V son como se han definido anteriormente, y Q representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo alqueno C₂-C₆.

Etapa G:

- 5 Esta etapa implica agitar el compuesto (A4), el compuesto (A5), el compuesto (A6), el compuesto (A10) o el compuesto (F1) (cuando el sustituyente R¹ es un grupo alqueno C₂-C₆) durante 0,5 a 48 horas en una atmósfera de hidrógeno, en condiciones de refrigeración o en calentamiento, usando un catalizador de reducción en un disolvente inerte para la reacción, para obtener el compuesto (G1). Este compuesto se obtiene preferentemente agitando de temperatura ambiente a 40 °C durante 0,5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando el disolvente sea inerte para la reacción. Los ejemplos del mismo pueden incluir tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, agua, metanol, etanol y mezclas de los mismos. Los ejemplos del catalizador de reducción incluyen paladio-carbono, níquel Raney, platino-carbono y óxido de platino.

15 Los compuestos producidos por estos procedimientos pueden aislarse y purificarse cada uno por un procedimiento conocido en la técnica, por ejemplo, extracción, precipitación, destilación, cromatografía, cristalización fraccionada o recristalización.

20 Cuando cada compuesto intermedio para la producción tiene uno o más carbonos asimétricos, hay presentes enantiómeros. Estos enantiómeros pueden aislarse y purificarse cada uno por un procedimiento rutinario, tal como cristalización fraccionada (resolución de sales) mediante recristalización con una base adecuada, o cromatografía en columna. Los ejemplos de referencias para el procedimiento para resolver un racemato en enantiómeros incluyen J. Jacques y col. "Enantiomers, Racemates and Resolution, John Wiley And Sons, Inc."

Ejemplos

Las abreviaturas en los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos son de la siguiente manera: Me = metilo, tBu = *terc*-butilo y TBDMS = *terc*butildimetilsililo.

Ejemplo de Referencia 1 (etapa A-1)

- 25 5-Bromo-3,4-dihidroxi-2-metilbenzoato de metilo (A1a: X = Br, R⁴ = Me)

30 Se disolvió 3,4-dihidroxi-2-metilbenzoato de metilo (43,1 g, 237 mmol) en ácido acético (250 ml) y diclorometano (250 ml). A la solución, se añadió gota a gota una solución de bromo (37,8 g, 237 mmol) en diclorometano (20 ml) durante 15 minutos en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 horas. Después, se le añadió más cantidad de bromo (3,78 g, 23,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas en refrigeración con hielo. Después, se añadió agua helada a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de sulfito sódico y una solución salina saturada y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con diclorometano para obtener el compuesto del título (50,4 g, 193 mmol, rendimiento del 82 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,47 (3H, s), 3,87 (3H, s), 5,61 (1H, s a), 5,83 (1H, s a), 7,67 (1H, s). EM (IEN) m/z: 259, 261 (M-H).

Ejemplo de Referencia 2 (etapa A-1)

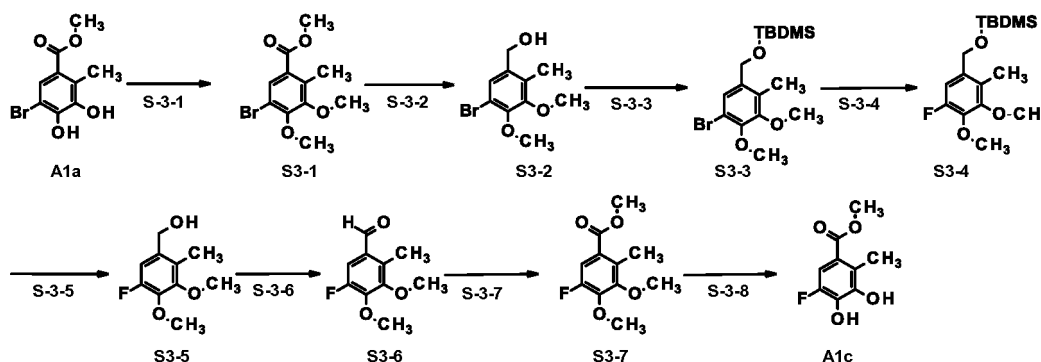
5-Cloro-3,4-dihidroxi-2-metilbenzoato de metilo (A1b: X = Cl, R⁴ = Me)

Se disolvió 3,4-dihidroxi-2-metilbenzoato de metilo (12,1 g, 66,2 mmol) en acetato de etilo (265 ml). A la solución, se añadió N-clorosuccinimida (13,3 g, 99,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se le añadió p-anisol (7,15 g, 66,2 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 15 minutos. La solución de reacción se lavó con agua y una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con diclorometano para obtener el compuesto del título (8,03 g, 37,1 mmol, rendimiento del 56 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,34 (3H, s), 3,76 (3H, s), 7,36 (1H, s), 9,11 (1H, s a), 9,96 (1H, s a). EM (IEN) m/z: 215 (M-H)⁻.

Ejemplo de referencia 3

5-Fluoro-3,4-dihidroxi-2-metilbenzoato de metilo (A1c: X = F, R⁴ = Me)

[Fórmula 14]



(Etapa S-3-1)

5-Bromo-3,4-dimetoxi-2-metilbenzoato de metilo (S3-1)

El compuesto (A1a) (3,00 g, 11,5 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 se disolvió en dimetilformamida (10 ml). A la solución, se añadieron carbonato potásico (11,1 g, 80,4 mmol) y yoduro de metilo (9,79 g, 68,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico diluido, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 → 50:50) para obtener el compuesto del título (3,29 g, 11,4 mmol, rendimiento del 99 %).

(Etapa S-3-2)

(5-Bromo-3,4-dimetoxi-2-metilfenil)metanol (S3-2)

Se disolvió 5-bromo-3,4-dimetoxi-2-metilbenzoato de metilo (1,00 g, 3,46 mmol) sintetizado en la etapa S-3-1 en tolueno (20 ml). Después de enfriar la solución a -78 °C, se le añadió una solución 1,0 mol/l de hidruro de diisobutilaluminio en hexano (6,65 ml, 6,92 mmol), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. La solución de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de sal de Rochelle y la temperatura de la solución de reacción se elevó a temperatura ambiente. Después, el sólido depositado se retiró por filtración. El filtrado se secó sobre sulfato sódico y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,903 g, 3,46 mmol, rendimiento del 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,67 (1H, t, J = 5,2 Hz), 2,21 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,62 (2H, d, J = 5,2 Hz), 7,33 (1H, s).

(Etapa S-3-3)

(5-Bromo-3,4-dimetoxi-2-metilfenil)metoxi-*tert*-butildimetilsilano (S3-3)

Se disolvió (5-bromo-3,4-dimetoxi-2-metilfenil)metanol (0,903 g, 3,46 mmol) sintetizado en la etapa S-3-2 en diclorometano (10 ml). A la solución, se añadieron cloruro de *t*-butildimetilsililo (0,626 g, 4,15 mmol), trietilamina (1,82 g, 18,0 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,423 g, 3,46 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción y la fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 → 50:50) para obtener el compuesto del título (1,22 g, 3,25 mmol,

rendimiento del 93 %).

(Etapa S-3-4)

tert-Butil-[(5-fluoro-3,4-dimetoxi-2-metilfenil)metoxi]dimetilsilano (S3-4)

5 Una solución de (5-bromo-3,4-dimetoxi-2-metilfenil)metoxi-*tert*-butildimetilsilano (1,22 g, 3,25 mmol) sintetizado en la etapa S-3-3 en tetrahidrofurano (20 ml) se enfrió a -78 °C. Se le añadió gota a gota una solución 1,6 M de *n*-butillitio en hexano (1,67 ml, 2,66 mmol) y después la mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 minutos. Se le añadió gota a gota una solución de *N*-fluorobencenosulfonimida (1,09 g, 3,46 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. La solución de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la temperatura de la solución de reacción se elevó a temperatura ambiente, seguido de la extracción mediante la adición de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 → 50:50) para obtener el compuesto del título (0,738 g, 2,35 mmol, rendimiento del 88 %).

15 (Etapa S-3-5)

(5-Fluoro-3,4-dimetoxi-2-metilfenil)metanol (S3-5)

20 A *tert*-butil-[(5-fluoro-3,4-dimetoxi-2-metilfenil)metoxi]dimetilsilano (0,738 g, 2,35 mmol) sintetizado en la etapa S-3-4, se añadió una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 70:30 → 20:80) para obtener el compuesto del título (0,340 g, 1,70 mmol, rendimiento del 70 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,70 (1H, s), 2,18 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,60-4,67 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 11,6 Hz).

(Etapa S-3-6)

5-Fluoro-3,4-dimetoxi-2-metilbenzaldehído (S3-6)

25 Se disolvieron (5-fluoro-3,4-dimetoxi-2-metilfenil)metanol (0,340 g, 1,70 mmol) sintetizado en la etapa S-3-5 y trietilamina (0,137 g, 1,36 mmol) en diclorometano (2 ml). A la solución, se añadieron dimetilsulfóxido (0,4 ml) y SO₃-piridina (0,162 g, 1,02 mmol) en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó durante 1 hora en refrigeración con hielo y después se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 75:25 → 50:50) para obtener el compuesto del título (0,313 g, 1,57 mmol, rendimiento del 93 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,54 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,07 (3H, s), 7,37 (1H, d, J = 11,6 Hz), 10,17 (1H, s).

30 (Etapa S-3-7)

35 5-Fluoro-3,4-dimetoxi-2-metilbenzoato de metilo (S3-7)

Se disolvió 5-fluoro-3,4-dimetoxi-2-metilbenzaldehído (0,313 g, 1,57 mmol) sintetizado en la etapa S-3-6 en metanol anhidro (6 ml). A la solución, se añadieron hidróxido potásico (0,266 g, 4,73 mmol) y yodo (0,521 g, 2,05 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se le añadió una solución acuosa saturada de bisulfito sódico hasta que desapareció el color rojo pardo, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 75:25 → 50:50) para obtener el compuesto del título (0,325 g, 1,42 mmol, rendimiento del 90 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,46 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,02 (3H, s), 7,46 (1H, d, J = 11,9 Hz).

45 (Etapa S-3-8)

5-Fluoro-3,4-dihidroxi-2-metilbenzoato de metilo (compuesto (A1c): X = F, R⁴ = Me)

50 Se disolvió 5-fluoro-3,4-dimetoxi-2-metilbenzoato de metilo (0,325 g, 1,42 mmol) sintetizado en la etapa S-3-7 en diclorometano (6 ml). Después de enfriar la solución a 78 °C, se le añadió una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (3,55 ml, 3,55 mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió metanol a la solución de reacción y la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora. Después, se le añadió agua, seguido de extracción con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,265 g, 1,32 mmol, rendimiento del 93 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,48 (3H, s), 3,86 (3H, s), 7,32 (1H, d, J = 11,2 Hz).

Ejemplo de Referencia 4 (etapa C-1)

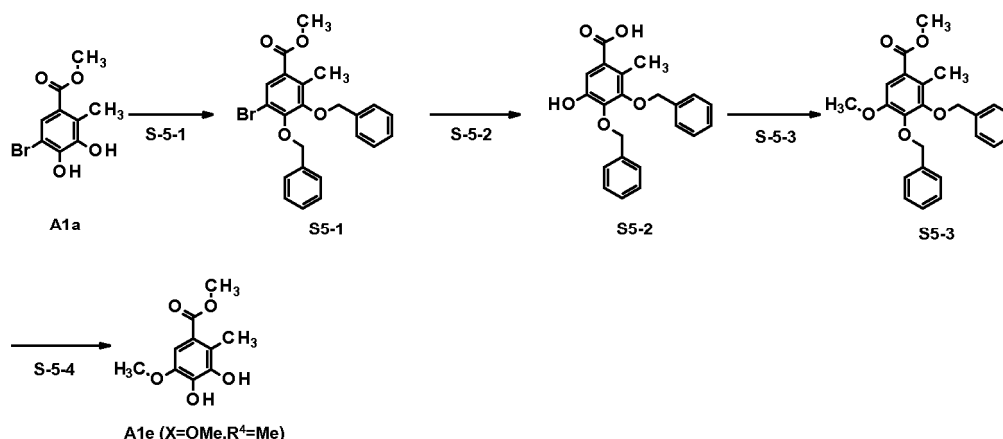
3,4-Dihidroxi-2,5-dimetilbenzoato de metilo (A1d: X = Me, R⁴ = Me)

- El compuesto (A1a) (3,44 g, 13,2 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 se disolvió en tetrahidrofurano (80 ml). A la solución, se añadieron bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (5,40 g, 21,1 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,181, 0,198 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,188 g, 0,395 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo a 75 °C durante 3 horas en una corriente de nitrógeno. La solución de reacción se llevó de nuevo a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico. Después de concentración a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 → 60:40) para obtener el compuesto del título (2,23 g, 11,4 mmol, rendimiento del 86 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,24 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,23 (1H, s a), 5,58 (1H, s a), 7,39 (1H, s).
EM (IEN) m/z: 195 (M-H)⁻.

Ejemplo de referencia 5

- 15 3,4-Dihidroxi-5-metoxi-2-metilbenzoato de metilo (A1e: X = OMe, R⁴ = Me)

[Fórmula 15]



(Etapa S-5-1)

3,4-Dibenciloxi-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (S5-1)

- 20 El compuesto del título (0,550 g, 1,24 mmol, rendimiento del 64 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa S-3-1 usando el compuesto (A1a) (0,500 g, 1,92 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 y bromuro de bencilo (1,31 g, 7,66 mmol).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,46 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,97 (2H, s), 5,10 (2H, s), 7,30-7,53 (10H, m), 7,50 (1H, s)
(Etapa S-5-2)

- 25 Ácido 3,4-dibenciloxi-5-hidroxi-2-metilbenzoico (S5-2)

- Se disolvió 3,4-dibenciloxi-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (0,150 g, 0,340 mmol) sintetizado en la etapa S-5-1 en un disolvente mezcla de 1,4-dioxano:agua (4:1). A la solución, se añadieron hidróxido potásico (0,095 g, 1,70 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,031 g, 0,034 mmol) y 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,028 g, 0,068 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas. La solución de reacción se neutralizó, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,123 g, 0,340 mmol, rendimiento del 100 %).

(Etapa S-5-3)

3,4-Dibenciloxi-5-metoxi-2-metilbenzoato de metilo (S5-3)

- 35 El compuesto del título (0,133 g, 0,340 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa S-3-1 usando ácido 3,4-dibenciloxi-5-hidroxi-2-metilbenzoico (0,123 g, 0,340 mmol) sintetizado en la etapa S-5-2.

(Etapa S-5-4)

3,4-Dihidroxi-5-metoxi-2-metilbenzoato de metilo (compuesto (A1e): X = OMe, R⁴ = Me)

5 Se disolvió 3,4-dibenciloxi-5-metoxi-2-metilbenzoato de etilo (0,133 g, 0,340 mmol) sintetizado en la etapa S-5-3 en metanol (2 ml). A la solución, se añadió paladio al 7,5 %-carbono y la mezcla se agitó durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró y después el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (0,077 g, 0,340 mmol, rendimiento del 100 %).

Ejemplo de referencia 6

2,5-Dicloro-3,4-dihidroxibenzoato de metilo (compuesto (E2))

(Etapa S-6-1)

Ácido 2,5-dicloro-3,4-dihidroxibenzoico

10 A una solución de hidrato del ácido 3,4-dihidroxibenzoico (12,2 g, 70,8 mmol) en ácido acético (45 ml), se añadió gota a gota cloruro de sulfuro (14,0 ml, 173 mmol) a 50 °C durante 30 minutos y la mezcla se agitó adicionalmente durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y después el material insoluble se recogió por filtración, se lavó con hexano y después se secó a presión reducida a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (2,68 g, 12,0 mmol, rendimiento del 17 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,37 (1H, s), 9,95 (1H, s a), 10,42 (1H, s a).
EM (APCI) m/z: 221 (M-H)⁻.

(Etapa S-6-2)

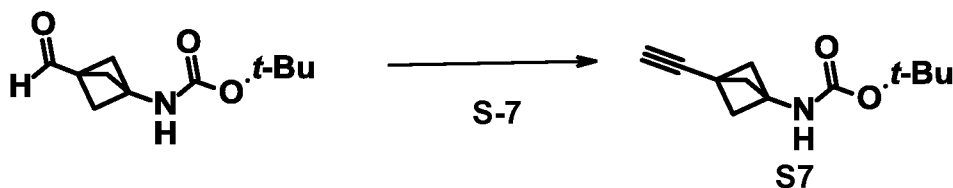
2,5-Dicloro-3,4-dihidroxibenzoato de metilo (compuesto (E2))

20 A una solución de ácido 2,5-dicloro-3,4-dihidroxibenzoico (2,68 g, 12,0 mmol) sintetizado en la etapa S-6-1 en metanol (30 ml), se añadió ácido sulfúrico (1,40 ml, 26,3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, se añadió después acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,89 g, 11,4 mmol, rendimiento del 95 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,76 (3H, s), 7,37 (1H, s). EM (APCI) m/z: 235 (M-H)⁻.

25 Ejemplo de referencia 7

N-(1-Etinil-3-biciclo[1.1.1]pentanil)carbamato de *tert*-butilo (S7)

[Fórmula 16]



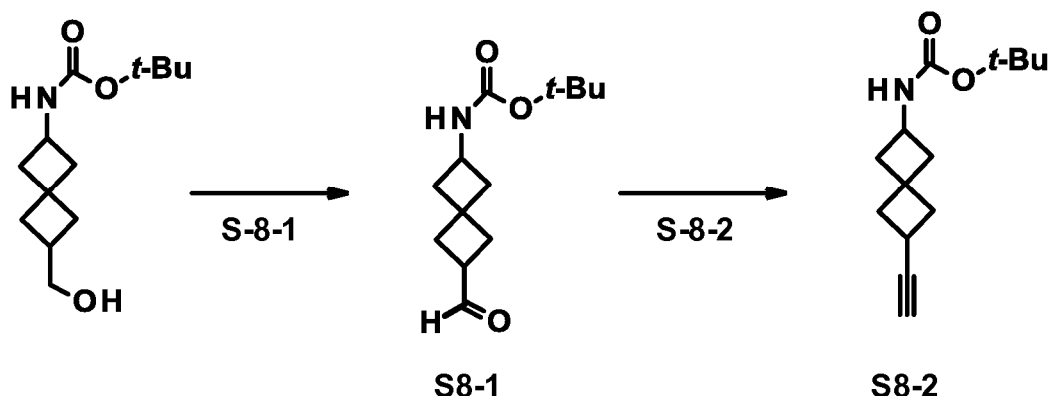
30 A una solución de (3-formilbicyclo[1.1.1]pent-1-il)carbamato de *tert*-butilo (0,697 g, 3,30 mmol) en metanol (20 ml), se añadieron carbonato potásico (0,957 g, 6,92 mmol) y 1-diazo-1-dimetoxifosforil-propan-2-ona (0,520 ml, 3,46 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 82:18) para obtener el compuesto del título (0,564 g, 2,72 mmol, rendimiento del 82 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 2,16 (1H, s), 2,29 (6H, s), 4,95 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 8

N-(6-Etinalespiro[3,3]heptan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (S8-2)

[Fórmula 17]



(Etapa S-8-1)

N-(6-Formilspiro[3,3]heptan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (S8-1)

- 5 A una solución de N-[6-(hidroximetil)espiro[3,3]heptan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (3,10 g, 12,8 mmol) en diclorometano (62 ml), se añadió un reactivo Dess-Martin (8,17 g, 19,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20) para obtener el compuesto del título (2,87 g, 12,0 mmol, rendimiento del 93 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (9H, s), 1,73-1,90 (2H, m), 2,01-2,15 (1H, m), 2,20-2,36 (4H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 3,03-3,13 (1H, m), 3,92-4,08 (1H, m), 4,59 (1H, s a), 9,69 (1H, d, J = 1,8 Hz).
- 10

(Etapa S-8-2)

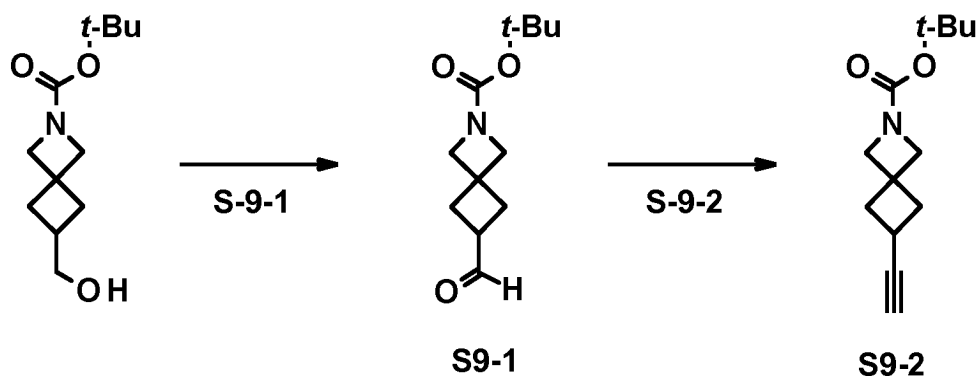
N-(6-Etinilspiro[3,3]heptan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (S8-2)

- 15 El compuesto del título (1,95 g, 8,29 mmol, rendimiento del 71 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo de Referencia 7 usando N-(6-formilspiro[3,3]heptan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (2,80 g, 11,7 mmol) sintetizado en la etapa S-8-1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (9H, s), 1,77-1,84 (2H, m), 2,08-2,26 (4H, m), 2,34-2,50 (3H, m), 2,84-2,94 (1H, m), 3,93-4,08 (1H, m), 4,58 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 9

- 20 6-Etinil-2-azaespiro[3,3]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (S9-2)

[Fórmula 18]



(Etapa S-9-1)

6-Formil-2-azaespiro[3,3]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (S9-1)

- 25 El compuesto del título (1,60 g, 7,10 mmol, rendimiento del 90 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa S-8-1 usando 6-(hidroximetil)-2-azaespiro[3,3]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,80 g, 7,92 mmol). El producto en bruto obtenido se sometió a la siguiente etapa sin purificarse.

(Etapa S-9-2)

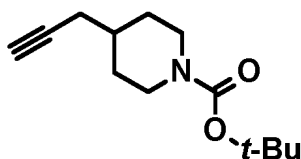
6-Etínil-2-azaespiro[3,3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (S9-2)

5 El compuesto del título (0,95 g, 4,29 mmol, rendimiento del 60 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa S-7 usando 6-formil-2-azaespiro[3,3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1,60 g, 7,11 mmol) sintetizado en la etapa S-9-1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (9H, s), 2,15 (1H, d, J = 2,4 Hz), 2,23-2,33 (2H, m), 2,45-2,55 (2H, m), 2,82-2,93 (1H, m), 3,85-3,95 (4H, m).

Ejemplo de referencia 10

4-Prop-2-inilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (S10)

[Fórmula 19]



S10

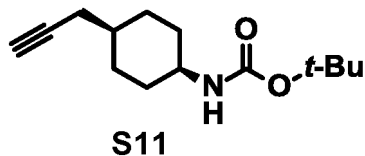
10

El compuesto del título (3,24 g, 14,5 mmol, rendimiento del 77 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo de Referencia 7 usando 4-(2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,30 g, 18,9 mmol). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,12-1,31 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,56-1,70 (1H, m), 1,72-1,81 (2H, m), 1,99 (1H, t, J = 2,6 Hz), 2,15 (2H, dd, J = 6,7, 2,6 Hz), 2,61-2,78 (2H, m), 3,98-4,27 (2H, m).

15 Ejemplo de referencia 11

N-(Cis-4-prop-2-inilciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (S11)

[Fórmula 20]



S11

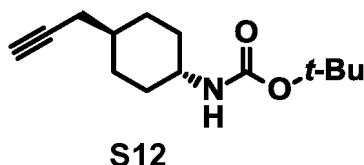
20 El compuesto del título (1,20 g, 5,05 mmol, rendimiento del 55 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo de Referencia 7 usando N-[cis-4-(2-oxoetil)ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (2,20 g, 9,12 mmol). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,23-1,35 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,53-1,73 (7H, m), 1,98 (1H, t, J = 2,6 Hz), 2,14 (2H, dd, J = 6,7, 2,6 Hz), 3,67-3,82 (1H, m), 4,64 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 12

N-(Trans-4-prop-2-inilciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (S12)

25

[Fórmula 21]



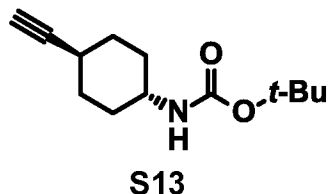
S12

30 El compuesto del título (1,14 g, 4,78 mmol, rendimiento del 66 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo de Referencia 7 usando N-[trans-4-(2-oxoetil)ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (1,74 g, 7,22 mmol). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,03-1,20 (4H, m), 1,44 (9H, s), 1,84-1,92 (2H, m), 1,97 (1H, t, J = 2,6 Hz), 1,99-2,05 (2H, m), 2,10 (2H, dd, J = 6,7, 2,6 Hz), 3,30-3,46 (1H, m), 4,37 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 13

N-(Trans-4-etinilciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (S13)

[Fórmula 22]



5 El compuesto del título (0,639 g, 2,86 mmol, rendimiento del 77 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo de Referencia 7 usando N-(trans-4-formilciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,839 g, 3,69 mmol).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,04-1,17 (2H, m), 1,42-1,55 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,94-2,05 (4H, m), 2,04 (1H, d, J = 2,5 Hz), 2,16-2,25 (1H, m), 3,34-3,50 (1H, m), 4,29-4,43 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 14

N-(Trans-4-etinilciclohexil)-N-metilcarbamato de *tert*-butilo (S14)

10

[Fórmula 23]

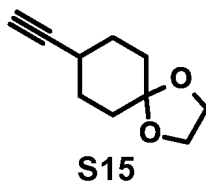


15 El compuesto del título (2,50 g, 10,5 mmol, rendimiento del 69 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo de Referencia 7 usando N-(trans-4-formilciclohexil)-N-metil-carbamato de *tert*-butilo (3,70 g, 15,3 mmol) sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2003053933. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,33-1,60 (4H, m), 1,46 (9H, s), 1,65-1,75 (2H, m), 2,01-2,20 (3H, m), 2,05 (1H, d, J = 2,5 Hz), 2,70 (3H, s a), 3,67-4,13 (1H, m a).

Ejemplo de referencia 15

8-Etinil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (S15)

[Fórmula 24]



20

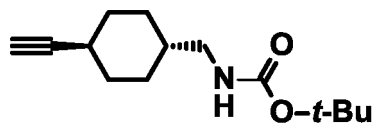
El compuesto del título (1,69 g, 10,1 mmol, rendimiento del 82 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo de Referencia 7 usando 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carbaldehído (2,11 g, 12,4 mmol) sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2010132247.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,51-1,61 (2H, m), 1,68-1,79 (2H, m), 1,80-1,92 (4H, m), 2,04 (1H, d, J = 2,4 Hz), 2,43-2,53 (1H, m), 3,90-3,99 (4H, m).

Ejemplo de referencia 16

N-[(4-Etinilciclohexil)metil]carbamato de *tert*-butilo (S16)

[Fórmula 25]



S16

El compuesto del título (1,97 g, 8,30 mmol, rendimiento del 86 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo de Referencia 7 usando N-[(4-formilciclohexil)metil]carbamato de *terc*-butilo (2,34 g, 9,70 mmol) sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2007103295.

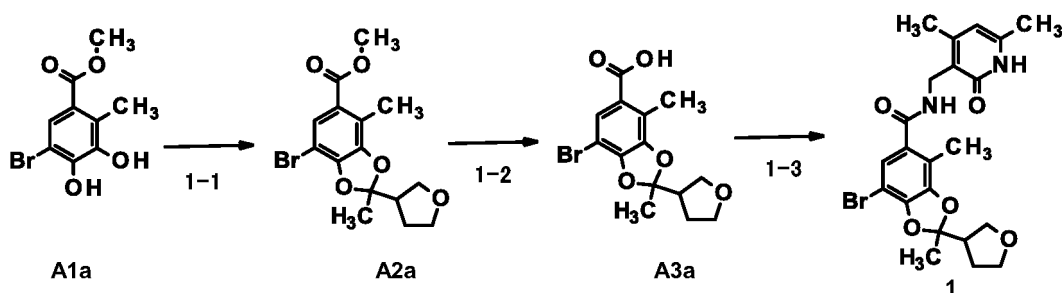
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,86-0,99 (2H, m), 1,30-1,48 (3H, m), 1,44 (9H, s), 1,72-1,81 (2H, m), 1,97-2,06 (2H, m), 2,05 (1H, d, J = 2,4 Hz), 2,13-2,23 (1H, m), 2,93-2,99 (2H, m), 4,52-4,61 (1H, m a).

Ejemplo 1

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(tetrahidrofurano-3-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (1)

10

[Fórmula 26]



(Etapa 1-1)

7-Bromo-2,4-dimetil-2-(tetrahidrofurano-3-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (A2a)

15 A una solución del compuesto (A1a) (1,00 g, 3,83 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 en tolueno (15 ml), se añadieron trirrutenio(0) dodecacarbonilo (0,122 g, 0,192 mmol) y trifetilfosfina (0,101 g, 0,383 mmol) y la mezcla se agitó durante un rato a 120 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después, se le añadió gota a gota una solución de 3-etiniltetrahidrofurano (1,11 g, 11,5 mmol) en tolueno (5 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente a 120 °C durante 2 horas. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 → 70:30) para obtener el

20 compuesto del título (1,13 g, 3,16 mmol, rendimiento del 83 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,70 (3H, s), 1,89-2,00 (1H, m), 2,02-2,13 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,85-2,94 (1H, m), 3,73-3,83 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,87-3,96 (2H, m), 7,69 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 357, 359 (M+H)⁺.

(Etapa 1-2)

25 Ácido 7-bromo-2,4-dimetil-2-(tetrahidrofurano-3-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (A3a)

Al compuesto (A2a) (1,13 g, 3,16 mmol) sintetizado en la etapa 1-1, se añadieron tetrahidrofurano (6 ml) y metanol (3 ml), se añadió más cantidad de solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (3,16 ml, 6,32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras la finalización de la reacción, la solución de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M (3,16 ml, 6,32 mmol), seguido de extracción mediante la adición de diclorometano. La fase orgánica obtenida se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,05 g, 3,07 mmol, rendimiento del 97 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,70 (3H, s), 1,88-2,01 (1H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,86-2,96 (1H, m), 3,75-3,84 (2H, m), 3,87-3,98 (2H, m), 7,84 (1H, s). EM (IEN) m/z: 341, 343 (M-H)⁻.

(Etapa 1-3)

35 7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(tetrahidrofurano-3-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (1)

A una solución del compuesto (A3a) (1,05 g, 3,07 mmol) sintetizado en la etapa 1-2 en dimetilformamida (10 ml), se añadieron clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1H-piridin-2-ona (0,868 g, 4,60 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,882 g, 4,60 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,627 g, 4,60 mmol) y la mezcla

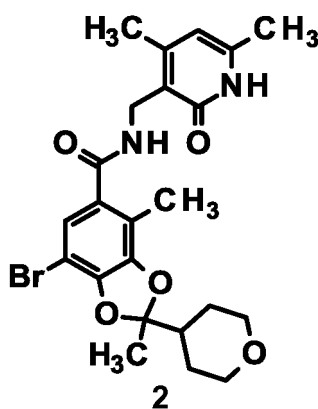
se agitó a 100 °C durante 1,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua a la solución de reacción y el sólido depositado se recogió por filtración y se disolvió de nuevo en diclorometano. Después, la solución se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:98 → 0:100 y diclorometano:metanol = 100:0 → 90:10) para obtener el compuesto del título (0,863 g, 1,81 mmol, rendimiento del 59 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,63 (3H, s), 1,72-1,83 (1H, m), 1,93-2,04 (1H, m), 2,10 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,88-2,97 (1H, m), 3,55-3,68 (2H, m), 3,71-3,83 (2H, m), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,97 (1H, s), 8,16 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,49 (1H, s).
EM (IEN) m/z: 477, 479 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 2

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(tetrahidropiran-4-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (2)

[Fórmula 27]



15 (Etapa 2-1)

7-Bromo-2,4-dimetil-2-(tetrahidropiran-4-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (A2b)

El compuesto del título (0,861 g, 2,32 mmol, rendimiento del 61 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-1 usando el compuesto (A1a) (1,00 g, 3,83 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 y 4-etiniltetrahidro-2H-pirano (1,27 g, 11,5 mmol).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,53-1,68 (2H, m), 1,67 (3H, s), 1,68-1,77 (2H, m), 2,07-2,17 (1H, m), 2,39 (3H, s), 3,33-3,43 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,01-4,08 (2H, m), 7,68 (1H, s).

(Etapa 2-2)

Ácido 7-bromo-2,4-dimetil-2-(tetrahidropiran-4-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (A3b)

25 El compuesto del título (0,796 g, 2,23 mmol, rendimiento del 96 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando el compuesto (A2b) (0,861 g, 2,32 mmol) sintetizado en la etapa 2-1.

EM (IEN) m/z: 355, 357 (M-H)⁻.

(Etapa 2-3)

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(tetrahidropiran-4-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (2)

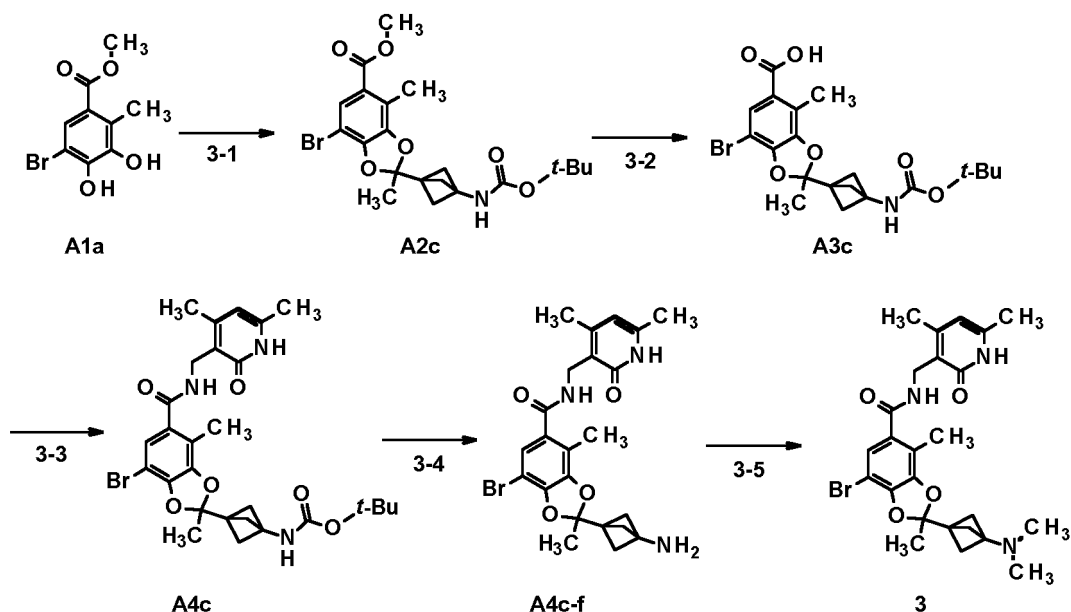
30 El compuesto del título (0,556 g, 1,13 mmol, rendimiento del 51 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando el compuesto (A3b) (0,796 g, 2,23 mmol) sintetizado en la etapa 2-2.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,34-1,44 (2H, m), 1,57-1,66 (2H, m), 1,62 (3H, s), 2,11 (6H, s), 2,14-2,19 (4H, m), 3,24-3,32 (2H, m), 3,88 (2H, m), 4,21 (2H, d, J = 5,0 Hz), 5,85 (1H, s), 6,95 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 5,0 Hz), 11,49 (1H, s). EM (IEN) m/z: 491, 493 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 3

7-Bromo-2-[3-(dimetilamino)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (3)

[Fórmula 28]



(Etapa 3-1)

7-Bromo-2-[3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (A2c)

- 5 El compuesto del título (0,495 g, 1,06 mmol, rendimiento del 61 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-1 usando el compuesto (A1a) (0,450 g, 1,72 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 y el compuesto (S7) (0,536 g, 2,59 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 7.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (9H, s), 1,72 (3H, s), 1,95-2,15 (6H, m), 2,37 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,96 (1H, s), 7,67 (1H, s).

10 (Etapa 3-2)

Ácido 7-bromo-2-[3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (A3c)

El compuesto del título (0,467 g, 1,03 mmol, rendimiento del 98 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando el compuesto (A2c) (0,495 g, 1,06 mmol) sintetizado en la etapa 3-1.

(Etapa 3-3)

- 15 N-[1-[7-Bromo-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1H-piridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato de *tert*-butilo (A4c)

El compuesto del título (0,572 g, 0,973 mmol, rendimiento del 94 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando el compuesto (A3c) (0,469 g, 1,03 mmol) sintetizado en la etapa 3-2.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (9H, s), 1,68 (3H, s), 1,98-2,10 (6H, m), 2,21 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 4,49 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,99 (1H, s), 5,96 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,20-7,25 (1H, m).

EM (APCI) m/z: 588, 590 (M+H)⁺.

(Etapa 3-4)

2-(3-Amino-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (A4c-f)

- 25 El compuesto (A4c) (0,572 g, 0,973 mmol) sintetizado en la etapa 3-3 se disolvió en metanol (2 ml). A la solución, se añadió una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (2,07 ml, 8,23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Tras la finalización de la reacción, la solución de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción usando metanol al 20 % en cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,404 g, 0,827 mmol, rendimiento del 85 %).

- 30

(Etapa 3-5)

7-Bromo-2-[3-(dimetilamino)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-

benzodioxol-5-carboxamida (3)

El compuesto (A4c-f) (0,404 g, 0,827 mmol) sintetizado en la etapa 3-4 se disolvió en metanol (7,5 ml). A la solución, se añadió una solución acuosa al 37 % de formaldehído (0,141 g, 1,74 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,923 g, 4,14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Tras la finalización de la reacción, la solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de extracción usando metanol al 20 % en cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 → 96:4) para obtener el compuesto del título (0,309 g, 0,597 mmol, rendimiento del 72 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,65 (6H, s), 1,67 (3H, s), 2,07 (6H, s), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,15 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,49 (1H, s).
10 EM (APCI) m/z: 516, 518 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

15 7-Bromo-2-[2-(dimetilamino)espiro[3,3]heptan-6-il]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (4)

(Etapa 4-1)

7-Bromo-2-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)espiro[3,3]heptan-6-il]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (A2d)

20 El compuesto del título (0,657 g, 1,32 mmol, rendimiento del 86 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-1 usando el compuesto (A1a) (0,400 g, 1,53 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 y el compuesto (S8-2) (0,541 g, 2,59 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 8. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,42 (9H, s), 1,56 (3H, s), 1,71-1,84 (2H, m), 1,95-2,09 (3H, m), 2,10-2,15 (1H, m), 2,30-2,39 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,42-2,51 (1H, m), 2,69-2,78 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,91-4,02 (1H, m), 4,52-4,65 (1H, m), 7,66 (1H, s a).

(Etapa 4-2)

25 Ácido 7-bromo-2-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)espiro[3,3]heptan-6-il]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (A3d)

El compuesto del título (0,603 g, 1,25 mmol, rendimiento del 95 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando el compuesto (A2d) (0,657 g, 1,32 mmol) sintetizado en la etapa 4-1.

(Etapa 4-3)

30 N-[6-[7-Bromo-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]espiro[3,3]heptan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (A4d)

El compuesto del título (0,519 g, 0,842 mmol, rendimiento del 67 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando el compuesto (A3d) (0,603 g, 1,25 mmol) sintetizado en la etapa 4-2.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,42 (9H, s), 1,53 (3H, s), 1,70-1,84 (2H, m), 1,92-2,14 (4H, m), 2,22 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,30-2,36 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,40-2,49 (1H, m), 2,66-2,76 (1H, m), 3,89-4,05 (1H, m), 4,50 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,54-4,64 (1H, m), 5,96 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,22 (1H, s a).
EM (APCI) m/z: 616, 618 (M+H)⁺.

(Etapa 4-4)

2-(2-Aminoespiro[3,3]heptan-6-il)-7-bromo-N-[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (A4d-f)

40 El compuesto del título (0,435 g, 0,842 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando el compuesto (A4d) (0,519 g, 0,842 mmol) sintetizado en la etapa 4-3.
EM (APCI) m/z: 516, 518 (M+H)⁺.

(Etapa 4-5)

45 7-Bromo-2-[2-(dimetilamino)espiro[3,3]heptan-6-il]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (4)

El compuesto del título (0,353 g, 0,648 mmol, rendimiento del 77 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando el compuesto (A4d-f) (0,435 g, 0,842 mmol) sintetizado en la etapa 4-4.

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,53 (3H, s), 1,58-1,78 (2H, m), 1,79-2,01 (9H, m), 2,01-2,08 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,30-2,44 (1H, m), 2,71-2,83 (1H, m), 4,21 (2H, d, J = 4,3 Hz), 5,85 (1H, s), 6,93 (1H, s), 8,15 (1H, t, J = 4,3 Hz), 11,48 (1H, s).
EM (APCI) m/z: 544, 546 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-(2-etil-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (5)

(Etapa 5-1)

- 5 6-(7-Bromo-5-metoxicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il)-2-azaespiro[3,3]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (A2e)

El compuesto del título (0,727 g, 1,51 mmol, rendimiento del 98 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-1 usando el compuesto (A1a) (0,400 g, 1,53 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 y el compuesto (S9-2) (0,407 g, 1,84 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 9.

- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,42 (9H, s), 1,58 (3H, s), 2,12-2,20 (2H, m), 2,26-2,34 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,67-2,76 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,86-3,88 (2H, m), 3,88-3,91 (2H, m), 7,68 (1H, s).

(Etapa 5-2)

Ácido 7-bromo-2-(2-*tert*-butoxicarbonil-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (A3e)

- 15 El compuesto del título (0,706 g, 1,51 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando el compuesto (A2e) (0,727 g, 1,51 mmol) sintetizado en la etapa 5-1.

(Etapa 5-3)

6-[7-Bromo-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]carbamoyl]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]-2-azaespiro[3,3]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (A4e)

- 20 El compuesto del título (0,723 g, 1,20 mmol, rendimiento del 80 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando el compuesto (A3e) (0,706 g, 1,51 mmol) sintetizado en la etapa 5-2.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,42 (9H, s), 1,55 (3H, s), 2,11-2,20 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,25-2,31 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,64-2,73 (1H, m), 3,82-3,86 (2H, m), 3,86-3,90 (2H, m), 4,44-4,56 (2H, m), 5,97 (1H, s), 7,01 (1H, s). EM (APCI) m/z: 602, 604 (M+H)⁺.

(Etapa 5-4)

- 25 2-(2-Azaespiro[3,3]heptan-6-il)-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (A4e-f)

El compuesto del título (0,603 g, 1,20 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando el compuesto (A4e) (0,723 g, 1,20 mmol) sintetizado en la etapa 5-3.

EM (APCI) m/z: 502, 504 (M+H)⁺.

- 30 (Etapa 5-5)

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-(2-etil-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (5)

- 35 El compuesto del título (0,202 g, 0,380 mmol, rendimiento del 32 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando el compuesto (A4e-f) (0,603 g, 1,20 mmol) sintetizado en la etapa 5-4 y acetaldehído (0,793 g, 18,0 mmol).

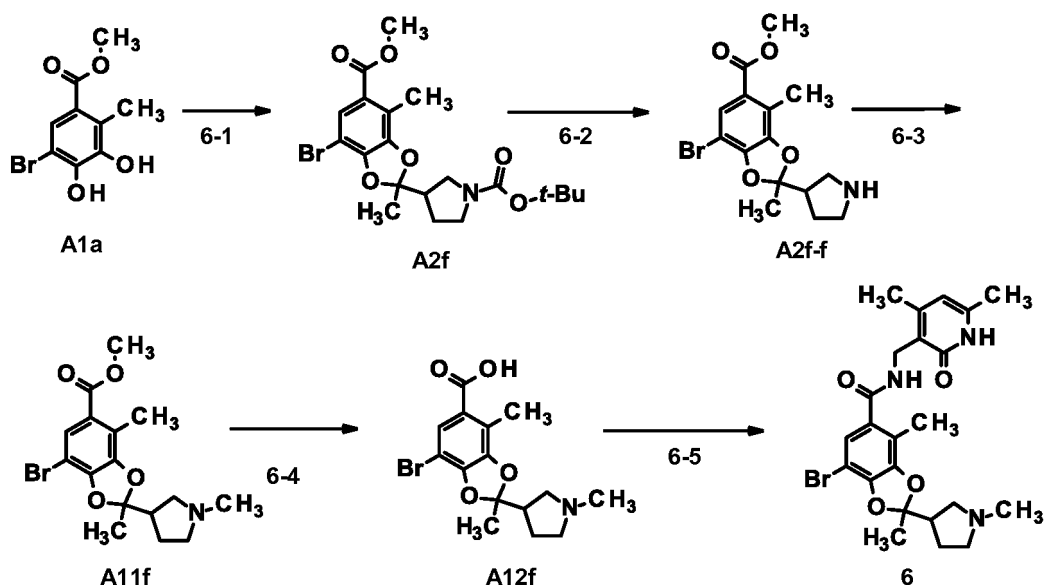
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,11-1,21 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,75-1,90 (5H, m), 2,02-2,09 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,13 (6H, s), 2,16 (3H, s), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,48 (1H, s).

EM (APCI) m/z: 530, 532 (M+H)⁺.

- 40 Ejemplo 6

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(1-metilpirrolidin-3-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (6)

[Fórmula 29]



(Etapa 6-1)

3-(7-Bromo-5-metoxicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (A2f)

- 5 El compuesto del título (2,11 g, 4,62 mmol, rendimiento del 54 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-1 usando el compuesto (A1a) (2,22 g, 8,50 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 y 3-etilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,48 g, 12,7 mmol) sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO2010060952.

(Etapa 6-2)

7-Bromo-2,4-dimetil-2-pirrolidin-3-il-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (A2f-f)

- 10 El compuesto del título (1,38 g, 3,87 mmol, rendimiento del 84 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando el compuesto (A2f) (2,11 g, 4,62 mmol) sintetizado en la etapa 6-1.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,68 (3H, s), 1,72-1,75 (1H, m), 1,90-1,99 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,68-2,76 (1H, m), 2,85-3,10 (4H, m), 3,71 (1H, s), 3,85 (3H, s), 7,68 (1H, s).
 EM (APCI) m/z: 356, 358 (M+H)⁺.

- 15 (Etapa 6-3)

7-Bromo-2,4-dimetil-2-(1-metilpirrolidin-3-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (A11f)

- 20 El compuesto del título (0,250 g, 0,675 mmol, rendimiento del 60 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando el compuesto (A2f-f) (0,400 g, 1,12 mmol) sintetizado en la etapa 6-2.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,66 (3H, s), 1,78-1,85 (1H, m), 1,98-2,05 (1H, m), 2,33-2,40 (2H, m), 2,35 (6H, s), 2,38 (3H, s), 2,72-2,78 (1H, m), 2,84-2,91 (2H, m), 3,85 (3H, s), 7,68 (1H, s).
 EM (APCI) m/z: 370, 372 (M+H)⁺.

(Etapa 6-4)

Ácido 7-bromo-2,4-dimetil-2-(1-metilpirrolidin-3-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (A12f)

- 25 El compuesto (A11f) (245 mg, 0,662 mmol) sintetizado en la etapa 6-3 se disolvió en metanol (2,5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml). A la solución, se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (1,70 ml 1,70 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Tras la finalización de la reacción, la solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y el disolvente se concentró a presión reducida para obtener ácido 7-bromo-2,4-dimetil-2-(1-metilpirrolidin-3-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (0,197 g, 0,552 mmol, rendimiento del 83 %).
 30 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,68 (3H, s), 2,04-2,13 (1H, m), 2,21-2,32 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,81 (3H, s), 3,35-3,12 (4H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 7,30 (1H, s).
 EM (IEN) m/z: 356, 358 (M+H)⁺.

(Etapa 6-5)

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(1-metilpirrolidin-3-il)-1,3-benzodioxol-5-

carboxamida (6)

El compuesto del título (0,078 g, 0,159 mmol, rendimiento del 29 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando el compuesto (A12f) (0,196 g, 0,550 mmol) sintetizado en la etapa 6-4.

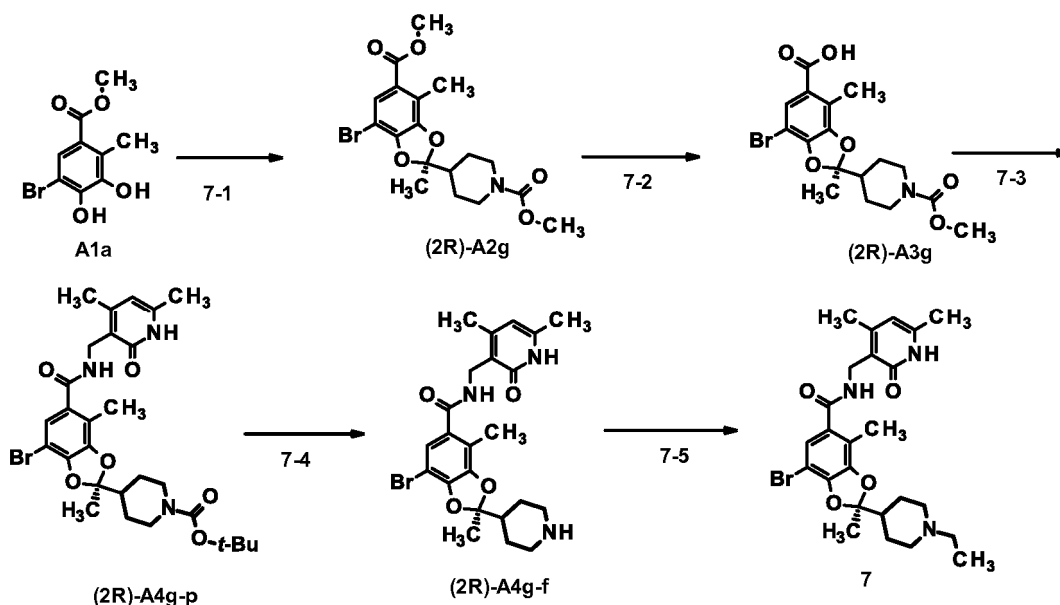
5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,64 (3H, s), 1,82-1,89 (1H, m), 2,00-2,08 (1H, m), 2,16 (3H, d, J = 3,0 Hz), 2,24 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,40-2,51 (2H, m), 2,78-2,85 (1H, m), 2,88-2,97 (2H, m), 4,42 (2H, s), 4,62 (1H, s), 6,10 (1H, s), 7,01 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 490, 492 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

10 (2R)-7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-(1-etil-4-piperidil)-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (7)

[Fórmula 30]



(Etapa 7-1)

4-[(2R)-7-Bromo-5-metoxicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo ((2R)-A2 g)

15 Un racemato del compuesto del título (4,76 g, 10,1 mmol, rendimiento del 35 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-1 usando el compuesto (A1a) (7,50 g, 28,7 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 y 4-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (9,02 g, 43,1 mmol) sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2008156739. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,34-1,49 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,64 (3H, s), 1,77-1,86 (2H, m), 1,96-2,05 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,61-2,71 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,05-4,35 (2H, m), 7,67 (1H, s).

20 Este compuesto se resolvió en cada enantiómero en las siguientes condiciones:

Columna: Daicel CHIRALCEL OZ-H, DI 4,6 mm x L 250 mm

Disolvente de elusión: 100 % de acetonitrilo

Caudal: 1,00 ml/min

Temperatura: 25 °C

25 Primer pico: 5,7 min (rotación específica $[\alpha]_D^{20} = -4,0$ (C = 1,0, cloroformo))

Segundo pico: 6,9 min (rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +3,6$ (C = 1,0, cloroformo))

Las siguientes etapas se realizaron usando el compuesto ((2R)-A2g) del segundo pico, que se separó usando una columna preparativa quiral y se identificó como la forma R.

(Etapa 7-2)

30 Ácido (2R)-7-bromo-2-(1-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidil)-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico ((2R)-A3g)

El compuesto del título (9,41 g, 20,6 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando el compuesto ((2R)-A2 g) (9,70 g, 20,6 mmol) sintetizado en la etapa 7-1.

(Etapa 7-3)

4-[(2R)-7-Bromo-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo ((2R)-A4g-p)

El compuesto del título (10,8 g, 18,3 mmol, rendimiento del 89 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando el compuesto ((2R)-A3 g) (9,41 g, 20,6 mmol) sintetizado en la etapa 7-2.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,30-1,45 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,62 (3H, s), 1,76-1,86 (2H, m), 1,94-2,02 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,60-2,71 (2H, m), 4,19 (2H, m), 4,50 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,97 (1H, s), 7,01 (1H, s), 7,23-7,27 (1H, m), 12,24 (1H, s a).
EM (APCI) m/z: 590, 592 (M+H)⁺.

(Etapa 7-4)

- 10 (2R)-7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(4-piperidil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida ((2R)-A4 g-f)

El compuesto del título (8,96 g, 18,3 mmol, rendimiento 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando el compuesto ((2R)-A4 g-p) (10,8 g, 18,3 mmol) sintetizado en la etapa 7-3.

EM (APCI) m/z: 490, 492 (M+H)⁺.

- 15 (Etapa 7-5)

(2R)-7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-(1-etil-4-piperidil)-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (7)

El compuesto del título (5,40 g, 10,4 mmol, rendimiento del 57 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando el compuesto ((2R)-A4 g-f) (8,96 g, 18,3 mmol) sintetizado en la etapa 7-4 y acetaldehído (12,1 g, 274 mmol).

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,30-1,40 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,65-1,73 (2H, m), 1,73-1,88 (3H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,27 (2H, c, J = 6,7 Hz), 2,87-2,93 (2H, m), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,48 (1H, s).
EM (APCI) m/z: 518, 520 (M+H)⁺.

- 25 Ejemplo 8

(2R)-7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(1-metil-4-piperidil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (8)

El compuesto del título (0,271 g, 0,537 mmol, rendimiento del 88 %) se obtuvo a través de la misma reacción de metilación que en la etapa 3-5 usando el compuesto ((2R)-A4 g-f) (0,300 g, 0,612 mmol) sintetizado en la etapa 7-4.

- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,30-1,43 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,64-1,71 (2H, m), 1,74-1,85 (3H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,76-2,83 (2H, m), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,48 (1H, s).
EM (APCI) m/z: 504, 506 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

- 35 (2R)-7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(1-propil-4-piperidil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (9)

El compuesto del título (0,136 g, 0,255 mmol, rendimiento del 42 %) se obtuvo a través de la misma reacción de propilación que en la etapa 3-5 usando el compuesto ((2R)-A4 g-f) (0,301 g, 0,614 mmol) sintetizado en la etapa 7-4 y propionaldehído (0,535 g, 9,20 mmol).

- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,82 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,29-1,44 (4H, m), 1,61 (3H, s), 1,65-1,73 (2H, m), 1,75-1,87 (3H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,16-2,21 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,86-2,93 (2H, m), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,48 (1H, s).
EM (APCI) m/z: 532, 534 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

- 45 (2R)-7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1H-piridin-3-il)metil]-2-[1-(2-metoxietil)-4-piperidil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (10)

A una solución del compuesto ((2R)-A4g-f) (0,300 g, 0,612 mmol) sintetizado en la etapa 7-4 en dimetilformamida (10 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,131 g, 1,01 mmol) y 2-bromoetil metil éter (0,141 g, 1,01 mmol) y la mezcla se agitó a 45 °C durante 8 horas. Tras la finalización de la reacción, la solución de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 → 93:7) para obtener el compuesto del título (0,200 g, 0,364 mmol, rendimiento del 60 %).

- 50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,28-1,41 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,62-1,71 (2H, m), 1,78-1,93 (3H, m), 2,10 (3H, s),

2,11 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,41 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,86-2,94 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,39 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,48 (1H, s).
EM (APCI) m/z: 548, 550 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

- 5 (2R)-7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-(1-etilsulfonil-4-piperidil)-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (11)

El compuesto ((2R)-A4 g-f) (0,390 g, 0,795 mmol) sintetizado en la etapa 7-4 se disolvió en diclorometano (5 ml). A la solución, se añadió trietilamina (0,131 g, 1,29 mmol), después se añadió cloruro de etanosulfonilo (0,123 g, 0,954 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. El extracto se concentró. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 96:4) para obtener el compuesto del título (0,367 g, 0,631 mmol, rendimiento del 79 %).
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,19 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,28-1,40 (2H, m), 1,63 (3H, s), 1,80-1,88 (2H, m), 2,02-2,10 (1H, m), 2,11 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,73-2,82 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,65-3,70 (2H, m), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,96 (1H, s), 8,15 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,49 (1H, s).
15 EM (APCI) m/z: 582, 584 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

- 20 (2R)-7-Bromo-2-(1-etil-4-piperidil)-2,4-dimetil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (12)

(Etapa 12-1)

4-[(2R)-7-Bromo-2,4-dimetil-5-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]carbamoil]-1,3-benzodioxol-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo ((2R)-A4h)

El compuesto del título (1,83 g, 2,95 mmol, rendimiento del 67 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando el compuesto ((2R)-A3 g) (2,00 g, 4,38 mmol) sintetizado en la etapa 7-2 y 3-(aminometil)-6-metil-4-propil-1H-piridin-2-ona (0,869 g, 4,82 mmol) sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO2011140324.
25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,33-1,43 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,58-1,69 (5H, m), 1,76-1,84 (2H, m), 1,93-2,02 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,66 (4H, m), 4,21 (2H, s a), 4,51 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,96 (1H, s), 7,00 (1H, s).
30 EM (APCI) m/z: 618, 620 (M+H)⁺.

(Etapa 12-2)

(2R)-7-Bromo-2,4-dimetil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-(4-piperidil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida ((2R)-A4h-f)

- 35 El compuesto del título (1,53 g, 2,95 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando el compuesto ((2R)-A4h) (1,83 g, 2,95 mmol) sintetizado en la etapa 12-1.
EM (APCI) m/z: 518, 520 (M+H)⁺.

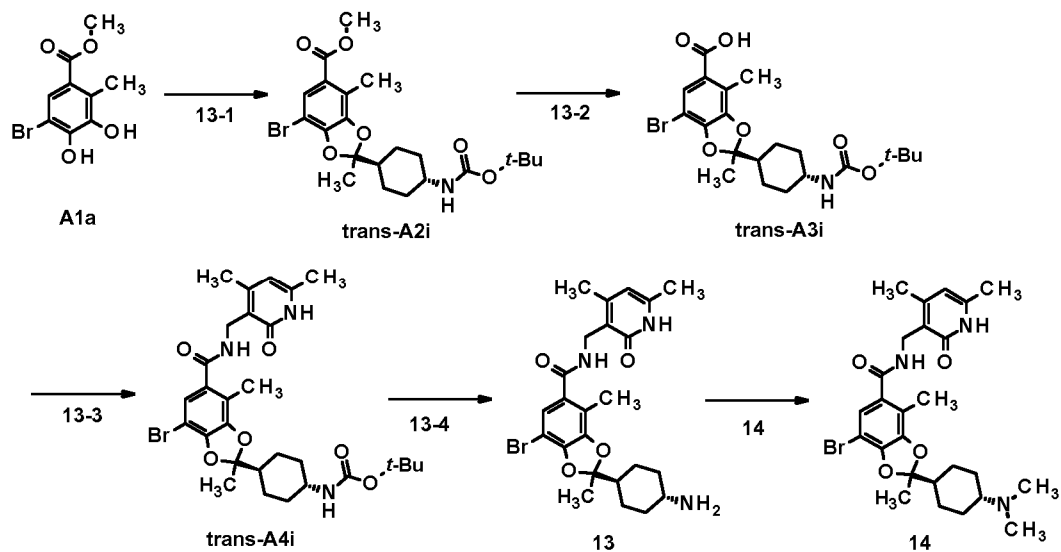
(Etapa 12-3)

- 40 (2R)-7-Bromo-2-(1-etil-4-piperidil)-2,4-dimetil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (12)

El compuesto del título (0,387 g, 0,707 mmol, rendimiento del 37 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando el compuesto ((2R)-A4h-f) (1,00 g, 1,93 mmol) sintetizado en la etapa 12-2 y acetaldehído (1,28 g, 28,9 mmol).
45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,91 (3H, t, J = 7,6 Hz), 0,96 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,29-1,40 (2H, m), 1,46-1,56 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,65-1,73 (2H, m), 1,74-1,88 (3H, m), 2,10 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,27 (2H, c, J = 7,2 Hz), 2,44-2,49 (2H, m), 2,82-2,94 (2H, m), 4,22 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,88 (1H, s), 6,93 (1H, s), 8,12 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,49 (1H, s).
EM (APCI) m/z: 546, 548 (M+H)⁺.

Ejemplos 13 y 14

[Fórmula 31]



Ejemplo 13

2-(trans-4-Aminociclohexil)-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (13)

5 (Etapa 13-1)

7-Bromo-2-[trans-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (trans-A2i)

El compuesto del título (38,9 g, 80,3 mmol, rendimiento del 89 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-1 usando el compuesto (A1a) (23,5 g, 90,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1, el compuesto (S13) (9,02 g, 43,1 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 13, trirrutenio(0) dodecacarbonilo (1,44 g, 2,25 mmol) y 5-(*di-tert*-butilfosfino)-1', 3', 5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazo(0) (3,42 g, 6,75 mmol).
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,04-1,15 (2H, m), 1,25-1,38 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,63 (3H, s), 1,79-1,87 (1H, m), 1,91-1,99 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,38 (3H, s), 3,31-3,46 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,37 (1H, s a), 7,67 (1H, s).

(Etapa 13-2)

15 Ácido 7-bromo-2-[trans-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (trans-A3i)

El compuesto del título (22,8 g, 48,5 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando el compuesto (trans-A2i) (23,5 g, 48,5 mmol) sintetizado en la etapa 13-1.
 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,04-1,16 (2H, m), 1,25-1,38 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,64 (3H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 1,92-2,00 (2H, m), 2,06-2,16 (2H, m), 2,41 (3H, s), 3,35-3,48 (1H, m), 4,40 (1H, s a), 7,80 (1H, s).
 EM (IEN) m/z: 468, 470 (M-H).

(Etapa 13-3)

N-[trans-4-[7-Bromo-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]carbamoyl]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo (trans-A4i)

El compuesto del título (26,8 g, 44,3 mmol, rendimiento del 91 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando el compuesto (trans-A3i) (22,8 g, 48,5 mmol) sintetizado en la etapa 13-2.
 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,02-1,15 (2H, m), 1,23-1,40 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,59 (3H, s), 1,75-1,84 (1H, m), 1,89-1,97 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,34-3,45 (1H, m), 4,39 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,49 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,96 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,21 (1H, t, J = 5,5 Hz).
 EM (IEN) m/z: 604, 606 (M+H)⁺.

30 (Etapa 13-4)

2-(trans-4-Aminociclohexil)-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (13)

El compuesto del título (4,20 g, 8,33 mmol, rendimiento del 83 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando el compuesto (trans-A4i) (6,04 g, 9,99 mmol) sintetizado en la etapa 13-3, seguido de purificación por cromatografía básica sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 → 30:70).
 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,93-1,05 (2H, m), 1,08-1,23 (2H, m), 1,59 (3H, s), 1,73-1,85 (5H, m), 2,10 (3H, s),

2,11 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,39-2,49 (1H, m), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 4,9 Hz).
EM (IEN) m/z: 504, 506 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

5 7-Bromo-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (14)

(Etapa 14)

El compuesto del título (20,0 g, 37,6 mmol, rendimiento del 90 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando el compuesto (13) (21,0 g, 41,6 mmol) sintetizado en la etapa 13-4.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,08-1,23 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,75-1,90 (5H, m), 2,02-2,09 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,13 (6H, s), 2,16 (3H, s), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,48 (1H, s).

EM (APCI) m/z: 532, 534 (M+H)⁺.

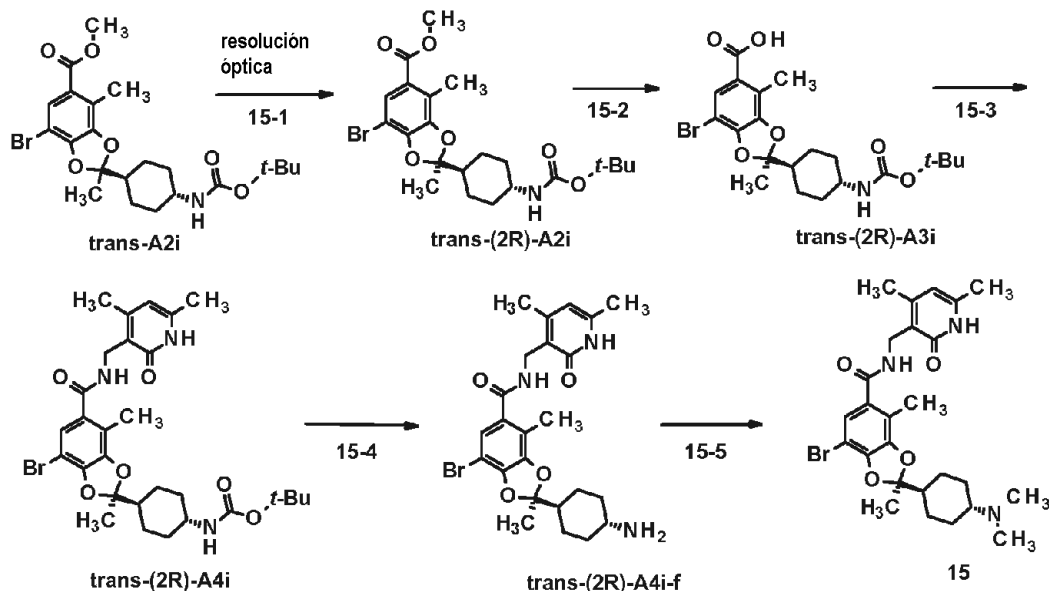
Este compuesto se resolvió en cada enantiómero en las siguientes condiciones:

15 Columna: Daicel CHIRALCEL OZ-3 DI 4,6 mm x L 150 mm
Disolvente de elución: n-hexano:etanol:dietilamina = 60:40:0,04 (V/V)
Caudal: 1,00 ml/min
Temperatura: 35 °C
Primer pico: 4,4 min (rotación específica [α]_D²⁰ = -7,2 (C = 1,0, cloroformo))
Segundo pico: 6,6 min (rotación específica [α]_D²⁰ = +9,0 (C = 1,0, cloroformo))

20 Ejemplo 15

(2R)-7-Bromo-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (15)

[Fórmula 32]



(Etapa 15-1)

25 7-Bromo-2-[trans-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de (2R)-metilo (trans-(2R)-A2i)

El compuesto (trans-A2i) sintetizado en la etapa 13-1 se resolvió en cada enantiómero en las siguientes condiciones:

30 Columna: Daicel CHIRALCEL OZ-H, DI 4,6 mm x L 250 mm
Disolvente de elución: n-hexano:etanol = 98:2 (V/V)
Caudal: 1,00 ml/min

Temperatura: 25 °C

Primer pico: 11,2 min (rotación específica $[\alpha]_D^{20} = -6,5$ (C = 1,0, cloroformo))

Segundo pico: 12,3 min (rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +6,3$ (C = 1,0, cloroformo))

5 Las siguientes etapas se realizaron usando el compuesto (trans-(2R)-A2i) del segundo pico que se separó usando una columna preparativa quiral y se identificaron como la forma R.

(Etapa 15-2)

Ácido (2R)-7-bromo-2-[trans-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (trans-(2R)-A3i)

10 El compuesto del título (0,903 g, 1,92 mmol, rendimiento del 97 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando el compuesto (trans-(2R)-A2i) (segundo pico, 0,956 g, 1,97 mmol) separado en la etapa 15-1.

(Etapa 15-3)

N-[trans-4-[(2R)-7-Bromo-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo (trans-(2R)-A4i)

15 El compuesto del título (0,801 g, 1,32 mmol, rendimiento del 69 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando el compuesto (trans-(2R)-A3i) (0,903 g, 1,92 mmol) sintetizado en la etapa 15-2.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,03-1,15 (2H, m), 1,21-1,38 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,59 (3H, s), 1,75-1,84 (1H, m), 1,89-1,97 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,34-3,45 (1H, m), 4,41-4,45 (1H, m), 4,49 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,95 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,18 (1H, t, J = 6,0 Hz).

EM (APCI) m/z: 604, 606 (M+H)⁺.

20 (Etapa 15-4)

(2R)-2-(trans-4-Aminociclohexil)-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (trans-(2R)-A4if)

El compuesto del título (0,668 g, 1,32 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando el compuesto (trans-(2R)-A4i) (0,801 g, 1,32 mmol) sintetizado en la etapa 15-3.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,93-1,05 (2H, m), 1,08-1,23 (2H, m), 1,59 (3H, s), 1,73-1,85 (5H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,39-2,49 (1H, m), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 4,9 Hz).

EM (IEN) m/z: 504, 506 (M+H)⁺.

(Etapa 15-5)

30 (2R)-7-Bromo-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (15)

El compuesto del título (0,616 g, 1,16 mmol, rendimiento del 87 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando el compuesto (trans-(2R)-A4i-f) (0,668 g, 1,32 mmol) sintetizado en la etapa 15-4.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,08-1,20 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,75-1,90 (5H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,09 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,13 (6H, s), 2,16 (3H, s), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,93 (1H, s), 8,12 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,47 (1H, s).

EM (APCI) m/z: 532, 534 (M+H)⁺.

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = -7,2$ (C = 1,0, cloroformo)

Este compuesto coincidió con el compuesto del primer pico obtenido en las condiciones de resolución usando una columna quiral descrita en el Ejemplo 14.

40 Ejemplo 16

7-Bromo-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (16)

(Etapa 16-1)

45 N-[trans-4-[7-Bromo-5-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1H-piridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título (0,237 g, 0,382 mmol, rendimiento del 74 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando ácido 7-bromo-2-[trans-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (0,243 g, 0,517 mmol) sintetizado en la etapa 13-2 y clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metoxi-6-metil-1H-piridin-2-ona (0,116 g, 0,568 mmol) sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO20131201042.

50

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,06-1,21 (4H, m), 1,35 (9H, s), 1,59 (3H, s), 1,73-1,85 (5H, m), 2,10 (3H, s), 2,18 (3H, s), 3,07-3,20 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,14 (2H, d, $J = 4,4$ Hz), 6,09 (1H, s), 6,74 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,93 (1H, s), 7,95 (1H, t, $J = 4,4$ Hz), 11,45 (1H, s).
EM (APCI) m/z : 620, 622 (M+H) $^+$.

5 (Etapa 16-2)

2-(trans-4-Aminociclohexil)-7-bromo-N-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1H-piridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

El compuesto del título (0,187 g, 0,359 mmol, rendimiento del 94 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando N-[trans-4-[7-bromo-5-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1H-piridin-3-il)metil]carbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo (0,237 g, 0,382 mmol) sintetizado en la etapa 16-1.

10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,89-1,04 (2H, m), 1,06-1,23 (2H, m), 1,57 (3H, s), 1,71-1,83 (5H, m), 2,09 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,37-2,50 (1H, m), 3,55 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,15 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 6,09 (1H, s), 6,92 (1H, s), 7,93 (1H, t, $J = 4,8$ Hz).
EM (APCI) m/z : 520, 522 (M+H) $^+$.

15 (Etapa 16-3)

7-Bromo-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1H-piridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

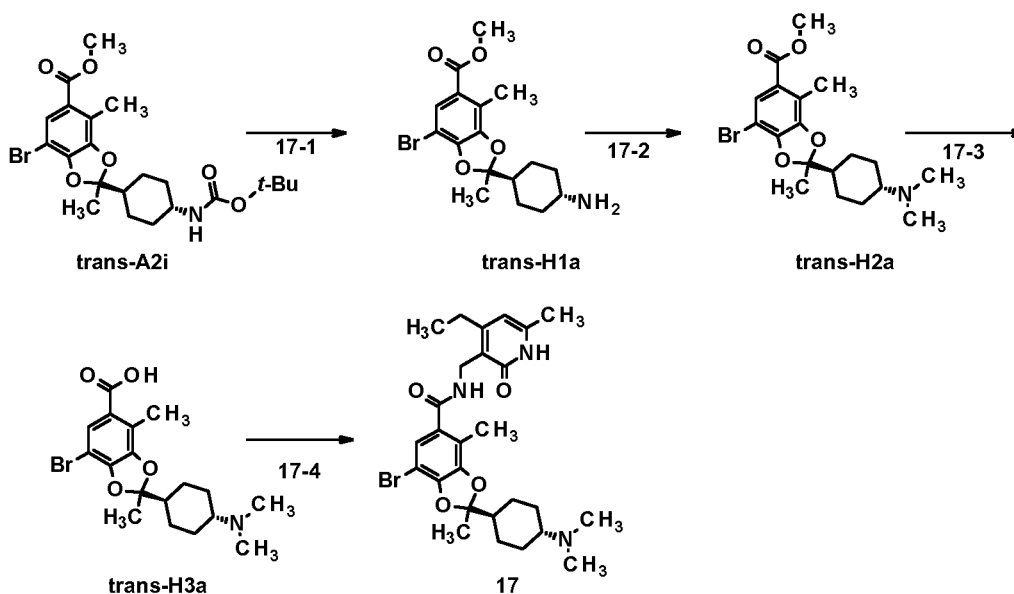
El compuesto del título (0,126 g, 0,229 mmol, rendimiento del 64 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando 2-(trans-4-aminociclohexil)-7-bromo-N-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1H-piridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (0,187 g, 0,359 mmol) sintetizada en la etapa 16-2.

20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,06-1,22 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,72-1,90 (5H, m), 2,00-2,21 (1H, m), 2,09 (3H, s), 2,12 (6H, s), 2,16 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,15 (2H, d, $J = 4,4$ Hz), 6,08 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,93 (1H, t, $J = 4,4$ Hz), 11,4 (1H, s a).
EM (APCI) m/z : 548, 550 (M+H) $^+$.

25 Ejemplo 17

7-Bromo-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (17)

[Fórmula 33]



30 (Etapa 17-1)

2-(trans-4-Aminociclohexil)-7-bromo-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (*trans*-H1a)

El compuesto del título (0,160 g, 0,417 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando el compuesto (*trans*-A2i) (0,200 g, 0,413 mmol) sintetizado en la etapa 13-1.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,05-1,15 (2H, m), 1,24-1,33 (2H, m), 1,63 (3H, s), 1,80-1,88 (1H, m), 1,89-1,97 (4H, m),

2,38 (3H, s), 2,60-2,68 (1H, m), 3,85 (3H, d, J = 1,2 Hz), 7,67 (1H, s).
EM (IEN) m/z: 384, 386 (M+H)⁺.

(Etapa 17-2)

7-Bromo-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (trans-H2a)

- 5 El compuesto del título (0,124 g, 0,417 mmol, rendimiento del 93 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando el compuesto (trans-H1a) (0,124 g, 0,413 mmol) sintetizado en la etapa 17-1.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,16-1,31 (4H, m), 1,63 (3H, s), 1,78-1,86 (1H, m), 1,90-2,05 (4H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,27 (6H, s), 2,38 (3H, s), 3,84 (3H, s), 7,66 (1H, s).
EM (IEN) m/z: 412, 414 (M+H)⁺.

10 (Etapa 17-3)

Ácido 7-bromo-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (trans-H3a)

El compuesto del título (0,597 g, 0,505 mmol, rendimiento del 47 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 6-4 usando el compuesto (trans-H2a) (0,523 g, 1,27 mmol) sintetizado en la etapa 17-2.
EM (IEN) m/z: 398, 400 (M+H)⁺.

15 (Etapa 17-4)

7-Bromo-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (17)

- 20 El compuesto del título (0,245 g, 0,448 mmol, rendimiento del 75 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando el compuesto (trans-H3a) (0,238 g, 0,597 mmol) sintetizado en la etapa 17-3 y 3-(aminometil)-4-etil-6-metil-1H-piridin-2-ona (0,119 g, 0,717 mmol) sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO2011140324.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,20 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,21-1,30 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,75-1,90 (1H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,27 (6H, s), 2,28 (3H, s), 2,71 (2H, c, J = 7,7 Hz), 4,52 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,99 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,26 (1H, t, J = 5,5 Hz).
25 EM (IEN) m/z: 546, 548 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

7-Bromo-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-2,4-dimetil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (18)

- 30 El compuesto del título (0,314 g, 0,560 mmol, rendimiento del 75 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando el compuesto (trans-H3a) (0,297 g, 0,745 mmol) sintetizado en la etapa 17-3 y 3-(aminometil)-6-metil-4-propil-1H-piridin-2-ona (0,161 g, 0,894 mmol) sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO2011140324.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,19-1,28 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,76-1,84 (1H, m), 1,92-1,98 (4H, m), 2,09-2,17 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,27 (9H, s), 2,62-2,68 (2H, m), 4,51 (2H, d, J = 5,0 Hz), 5,96 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,25 (1H, t, J = 5,0 Hz).
35 EM (IEN) m/z: 560, 562 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-[trans-4-(etilamino)ciclohexil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (19)

- 40 El compuesto del título (0,360 g, 0,676 mmol, rendimiento del 68 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando el compuesto (13) (0,500 g, 0,992 mmol) sintetizado en la etapa 13-4 y acetaldehído (0,440 g, 9,99 mmol).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,90-1,02 (2H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,08-1,22 (2H, m), 1,59 (3H, s), 1,75-1,85 (3H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,23-2,33 (1H, m), 2,52 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,93 (1H, s), 8,12 (1H, t, J = 4,9 Hz).
45 EM (IEN) m/z: 532, 534 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-[trans-4-[N-etil(N-metil)amino]ciclohexil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (20)

- 50 El compuesto del título (0,065 g, 0,119 mmol, rendimiento del 63 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando el compuesto (19) (0,100 g, 0,188 mmol) sintetizado en el Ejemplo 19.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,94 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,08-1,27 (2H, m), 1,59 (3H, s), 1,72-1,90 (5H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (6H, s), 2,16 (3H, s), 2,24-2,343 (1H, m), 2,41 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,13 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,48 (1H, s a).
EM (IEN) m/z: 546, 548 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 21

7-Bromo-2-[trans-4-(dietilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (21)

El compuesto del título (0,065 g, 0,116 mmol, rendimiento del 39 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando el compuesto (19) (0,160 g, 0,300 mmol) sintetizado en el Ejemplo 19 y acetaldehído (0,132 g, 3,00 mmol).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,93 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,08-1,27 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,72-1,90 (5H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,44 (4H, c, J = 7,2 Hz), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,49 (1H, s a).
EM (IEN) m/z: 560, 562 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 22

7-Bromo-2-[(2S,5R)-5-(dimetilamino)tetrahidropiran-2-il]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (22)

(Etapa 22-1)

20 7-Bromo-2-[(2S,5R)-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-il]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo

El compuesto del título (0,443 g, 0,911 mmol, rendimiento del 59 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 13-1 usando el compuesto (A1a) (0,400 g, 1,53 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 y N-[(3R,6S)-6-etinitetrahidropiran-3-il]carbamato de *tert*-butilo (0,414 g, 1,84 mmol) sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2007105154.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,22-1,34 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,52-1,63 (1H, m), 1,67-1,76 (3H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 2,10-2,19 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,99-3,07 (1H, m), 3,45-3,51 (1H, m), 3,55-3,70 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,10-4,19 (1H, m), 4,21-4,41 (1H, m), 7,68 (1H, s).

(Etapa 22-2)

Ácido 7-bromo-2-[(2S,5R)-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-il]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

30 El compuesto del título (0,423 g, 0,895 mmol, rendimiento del 98 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando 7-bromo-2-[(2S,5R)-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-il]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (0,443 g, 0,911 mmol) sintetizado en la etapa 22-1.

(Etapa 22-3)

35 N-[(3R,6S)-6-[7-Bromo-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título (0,212 g, 0,349 mmol, rendimiento del 39 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando ácido 7-bromo-2-[(2S,5R)-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-il]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (0,423 g, 0,895 mmol) sintetizado en la etapa 22-2.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,21-1,34 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,50-1,62 (1H, m), 1,67 (3H, s), 1,75-1,87 (1H, m), 2,05-2,17 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,97-3,06 (1H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 3,52-3,74 (1H, m), 4,09-4,19 (1H, m), 4,21-4,32 (1H, m), 4,49 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,97 (1H, s), 7,01 (1H, s), 12,35 (1H, s a). EM (APCI) m/z: 606, 608 (M+H)⁺.

(Etapa 22-4)

45 2-[(2S,5R)-5-Aminotetrahidropiran-2-il]-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

El compuesto del título (0,177 g, 0,350 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando N-[(3R,6S)-6-[7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *tert*-butilo (0,212 g, 0,349 mmol) sintetizado en la etapa 22-3.
EM (APCI) m/z: 506, 508 (M+H)⁺.

50 (Etapa 22-5)

7-Bromo-2-[(2S,5R)-5-(dimetilamino)tetrahidropiran-2-il]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (22)

El compuesto del título (0,169 g, 0,316 mmol, rendimiento del 90 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando 2-[(2S,5R)-5-aminotetrahidropiran-2-il]-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (0,177 g, 0,350 mmol) sintetizada en la etapa 22-4.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,29-1,47 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,73-1,80 (1H, m), 1,93-2,05 (1H, m), 2,09 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,15 (6H, s), 2,16 (3H, s), 2,16-2,23 (1H, m), 3,12-3,20 (1H, m), 3,49-3,56 (1H, m), 3,99-4,05 (1H, m), 4,21 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,86 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,15 (1H, t, J = 5,5 Hz), 11,49 (1H, s).

EM (APCI) m/z: 534, 536 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 23

2-[trans-4-(Dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (23)

El compuesto (14) (200 mg, 0,376 mmol) sintetizado en el Ejemplo 14 se disolvió en metanol (5 ml). A la solución, se añadieron ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (0,094 ml, 0,376 mmol) y un catalizador de paladio al 10 %-carbono (0,200 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de purgar con nitrógeno, el catalizador se retiró por filtración a través de celite y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de la extracción con metanol al 20 % en diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro para obtener el compuesto del título (0,098 g, 0,215 mmol, rendimiento del 57 %) en forma desbromada. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,19-1,32 (4H, m), 1,54 (3H, s), 1,75-1,85 (1H, m), 1,93-2,05 (4H, m), 2,19 (3H, s), 2,19-2,29 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,29 (6H, s), 2,35 (3H, s), 4,42 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,84 (1H, d, J = 7,9 Hz). EM (IEN) m/z: 454 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

7-Bromo-2-[trans-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (24)

(Etapa 24-1)

7-Bromo-2-[trans-4-[(*tert*-butoxicarbonilamino)metil]ciclohexil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo

El compuesto del título (1,28 g, 2,57 mmol, rendimiento del 84 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 13-1 usando el compuesto (A1a) (0,800 g, 3,06 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 y el compuesto (S16) (1,09 g, 4,60 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 16.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,88-1,00 (2H, m), 1,16-1,27 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,63 (3H, s), 1,78-1,88 (3H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,97 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,85 (3H, s), 4,59 (1H, s a), 7,66 (1H, s).

(Etapa 24-2)

Ácido 7-bromo-2-[trans-4-[(*tert*-butoxicarbonilamino)metil]ciclohexil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

El compuesto del título (1,24 g, 2,57 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando 7-bromo-2-[trans-4-[(*tert*-butoxicarbonilamino)metil]ciclohexil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (1,28 g, 2,57 mmol) sintetizado en la etapa 24-1.

(Etapa 24-3)

N-[[trans-4-[7-Bromo-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]carbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]metil]carbomato de *tert*-butilo

El compuesto del título (1,26 g, 2,04 mmol, rendimiento del 80 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando ácido 7-bromo-2-[trans-4-[(*tert*-butoxicarbonilamino)metil]ciclohexil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (1,24 g, 2,57 mmol) sintetizado en la etapa 24-2.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,88-1,00 (2H, m), 1,15-1,27 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,60 (3H, s), 1,77-1,86 (3H, m), 1,90-1,94 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,96 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,49 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,59 (1H, s a), 5,95 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,20 (1H, t, J = 5,5 Hz), 11,55 (1H, s a).

EM (IEN) m/z: 618, 620 (M+)

(Etapa 24-4)

2-[trans-4-(Aminometil)ciclohexil]-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

El compuesto del título (0,923 g, 1,78 mmol, rendimiento del 87 %) se obtuvo en forma amino a través de la misma

reacción que en la etapa 3-4 usando N-[[trans-4-[7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]carbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]metil]carbamato de *terc*-butilo (1,26 g, 2,04 mmol) sintetizado en la etapa 24-3.

EM (IEN) m/z: 518, 520 (M+H)⁺.

5 (Etapa 24-5)

7-Bromo-2-[trans-4-[(dimetilamino)metil]ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (24)

El compuesto del título (0,116 g, 0,213 mmol, rendimiento del 55 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando 2-[trans-4-(aminometil)ciclohexil]-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (0,200 g, 0,386 mmol) sintetizada en la etapa 24-4.

10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 0,89-1,00 (2H, m), 1,19-1,30 (2H, m), 1,43-1,53 (1H, m), 1,60 (3H, s), 1,81-1,96 (5H, m), 2,14-2,18 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,21 (6H, s), 2,24 (3H, s), 2,35 (3H, s), 4,41 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,98 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 546, 548 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

15 7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[(1-metil-4-piperidil)metil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (25)

(Etapa 25-1)

4-[(7-Bromo-5-metoxicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

20 El compuesto del título (0,280 g, 0,578 mmol, rendimiento del 76 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-1 usando el compuesto (A1a) (0,200 g, 0,766 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 y el compuesto (S10) (0,257 g, 1,15 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 10. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,13-1,29 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,70 (3H, s), 1,71-1,80 (3H, m), 1,94 (2H, d, J = 6,1 Hz), 2,38 (3H, s), 2,64-2,73 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,95-4,15 (2H, m), 7,69 (1H, s).

(Etapa 25-2)

25 Ácido 7-bromo-2-[(1-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

El compuesto del título (0,258 g, 0,548 mmol, rendimiento del 95 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando 4-[(7-bromo-5-metoxicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,280 g, 0,578 mmol) sintetizado en la etapa 25-1.

(Etapa 25-3)

30 4-[[7-Bromo-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]carbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título (0,327 g, 0,564 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando ácido 7-bromo-2-[(1-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (0,258 g, 0,548 mmol) sintetizado en la etapa 25-2.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,10-1,27 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,55-1,65 (1H, m), 1,66 (3H, s), 1,69-1,79 (3H, m), 1,91 (2H, d, J = 5,5 Hz), 2,22 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,63-2,74 (2H, m), 3,90-4,15 (2H, m), 4,50 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,96 (1H, s), 7,02 (1H, s), 7,25 (1H, s a).

EM (APCI) m/z: 604, 606 (M+H)⁺.

(Etapa 25-4)

40 7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(4-piperidilmetil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

El compuesto del título (0,235 g, 0,466 mmol, rendimiento del 83 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando 4-[[7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]carbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,327 g, 0,564 mmol) sintetizado en la (Etapa 25-3).

45 EM (APCI) m/z: 504, 506 (M+H)⁺.

(Etapa 25-5)

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1H-piridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[(1-metil-4-piperidil)metil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (25)

El compuesto del título (0,198 g, 0,382 mmol, rendimiento del 82 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en

la etapa 3-5 usando 7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(4-piperidilmetil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (0,235 g, 0,466 mmol) sintetizada en la etapa 25-4.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,12-1,29 (2H, m), 1,40-1,51 (1H, m), 1,64-1,71 (2H, m), 1,65 (3H, s), 1,72-1,82 (2H, m), 1,89 (2H, d, J = 6,7 Hz), 2,08 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,62-2,68 (2H, m), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,95 (1H, s), 8,16 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,48 (1H, s).

EM (APCI) m/z: 518, 520 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-[(1-etil-4-piperidil)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (26)

10 El compuesto del título (0,632 g, 1,19 mmol, rendimiento del 60 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando 7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(4-piperidilmetil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (1,00 g, 1,98 mmol) sintetizada en la etapa 25-4 y acetaldehído (0,873 g, 19,8 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,94 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,12-1,26 (2H, m), 1,38-1,55 (1H, m), 1,65 (3H, s), 1,65-1,72 (2H, m), 1,72-1,82 (2H, m), 1,89 (2H, d, J = 6,1 Hz), 2,09 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,23 (2H, c, J = 7,0 Hz), 2,73-2,80 (2H, m), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,96 (1H, s), 8,17 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,50 (1H, s).

EM (APCI) m/z: 532, 534 (M+H)⁺.

Ejemplo 27

7-Bromo-2-[[cis-4-(dimetilamino)ciclohexil]metil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (27)

20 (Etapa 27-1)

7-Bromo-2-[[cis-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo

El compuesto del título (1,47 g, 2,96 mmol, rendimiento del 96,4 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 13-1 usando el compuesto (A1a) (0,800 g, 0,306 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 y el compuesto (S11) (1,09 g, 4,60 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 11. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,28-1,37 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,56-1,75 (5H, m), 1,69 (3H, s), 1,94 (2H, d, J = 6,7 Hz), 2,37 (3H, s), 3,49 (2H, d, J = 4,9 Hz), 3,66-3,74 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,58 (1H, s a), 7,68 (1H, s).

(Etapa 27-2)

Ácido 7-bromo-2-[[cis-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

30 El compuesto del título (1,43 g, 2,96 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando 7-bromo-2-[[cis-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (1,47 g, 2,96 mmol) sintetizado en la etapa 27-1.

EM (IEN) m/z: 506, 508 (M+Na)⁺.

(Etapa 27-3)

N-[[cis-4-[[7-Bromo-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]carbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]metil]ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo

35 El compuesto del título (1,68 g, 2,71 mmol, rendimiento del 92 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando ácido 7-bromo-2-[[cis-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (1,43 g, 2,99 mmol) sintetizado en la etapa 27-2.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,36 (9H, s), 1,40-1,49 (8H, m), 1,66 (3H, s), 1,66-1,75 (1H, m), 1,90 (2H, d, J = 6,1 Hz), 2,09 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 3,28-3,37 (1H, m), 4,21 (2H, d, J = 5,1 Hz), 5,85 (1H, s), 6,67 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,96 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 5,1 Hz), 11,48 (1H, s a).

EM (IEN) m/z: 618, 620 (M+H)⁺.

(Etapa 27-4)

2-[[cis-4-Aminociclohexil]metil]-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

45 El compuesto del título (0,961 g, 1,85 mmol, rendimiento del 68 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando N-[[cis-4-[[7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]carbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]metil]ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (1,68 g, 2,71 mmol) sintetizado en la etapa 27-3.

EM (IEN) m/z: 518, 520 (M+H)⁺.

50 (Etapa 27-5)

7-Bromo-2-[[*cis*-4-(dimetilamino)ciclohexil]metil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (27)

El compuesto del título (0,112 g, 0,205 mmol, rendimiento del 53 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando 2-[[*cis*-4-aminociclohexil]metil]-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-

- 5 dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (0,200 g, 0,386 mmol) sintetizada en la etapa 27-4.
 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,43-1,56 (4H, m), 1,60-1,73 (4H, m), 1,67 (3H, s), 1,92-1,98 (1H, m), 2,02 (2H, d, J = 6,1 Hz), 2,13-2,20 (1H, m), 2,15 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,26 (6H, s), 2,35 (3H, s), 4,41 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,99 (1H, s).
 EM (IEN) m/z: 546, 548 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

- 10 7-Bromo-2-[[*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil]metil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (28)

(Etapa 28-1)

7-Bromo-2-[[*trans*-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo

- 15 El compuesto del título (1,17 g, 2,96 mmol, rendimiento del 96 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 13-1 usando el compuesto (A1a) (0,800 g, 0,306 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 y el compuesto (S12) (1,09 g, 4,60 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 12. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,01-1,17 (4H, m), 1,43 (9H, s), 1,43-1,60 (1H, m), 1,68 (3H, s), 1,82-1,92 (4H, m), 1,98 (2H, d, J = 9,7 Hz), 2,37 (3H, s), 3,26-3,40 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,34 (1H, s a), 7,68 (1H, s).

(Etapa 28-2)

- 20 Ácido 7-bromo-2-[[*trans*-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

El compuesto del título (1,14 g, 2,36 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando 7-bromo-2-[[*trans*-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (1,17 g, 2,36 mmol) sintetizado en la etapa 28-1.
 EM (IEN) m/z: 482, 484 (M-H)⁻.

- 25 (Etapa 28-3)

N-[[*trans*-4-[[7-Bromo-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1H-piridin-3-il)metil]carbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]metil]ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo

- 30 El compuesto del título (1,39 g, 2,24 mmol, rendimiento del 95 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando ácido 7-bromo-2-[[*trans*-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (1,14 g, 2,36 mmol) sintetizado en la etapa 28-2.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,96-1,13 (4H, m), 1,30-1,46 (1H, m), 1,36 (9H, s), 1,64 (3H, s), 1,68-1,81 (4H, m), 1,85 (2H, d, J = 6,1 Hz), 2,09 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 3,06-3,15 (1H, m), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,64 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,95 (1H, s), 8,15 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,48 (1H, s a).
 EM (IEN) m/z: 618, 620 (M+H)⁺.

- 35 (Etapa 28-4)

2-[[*trans*-4-Aminociclohexil]metil]-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

- 40 El compuesto del título (0,830 g, 1,60 mmol, rendimiento del 71 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando N-[[*trans*-4-[[7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]carbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]metil]ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (1,39 g, 2,24 mmol) sintetizado en la etapa 28-3.
 EM (IEN) m/z: 518, 520 (M+H)⁺.

(Etapa 28-5)

7-Bromo-2-[[*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil]metil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (28)

- 45 El compuesto del título (0,137 g, 0,251 mmol, rendimiento del 65 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando 2-[[*trans*-4-aminociclohexil]metil]-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (0,200 g, 0,386 mmol) sintetizada en la etapa 28-4.
 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,00-1,26 (4H, m), 1,46-1,58 (1H, m), 1,65 (3H, s), 1,85-1,99 (4H, m), 1,88 (2H, d, J = 6,1 Hz), 2,14 (3H, d, J = 2,4 Hz), 2,16-2,22 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,26 (6H, s), 2,35 (3H, s), 4,41 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,99 (1H, s).
 EM (IEN) m/z: 546, 548 (M+H)⁺.

- 50

Ejemplo 29

(2R)-7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oximetil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (29)

(Etapa 29-1)

5 (3S)-3-[[[(2R)-7-Bromo-5-metoxicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]metoxi]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se obtuvo un racemato del compuesto del título (1,98 g, 4,07 mmol, rendimiento del 50 %) a través de la misma reacción que en la etapa 1-1 usando el compuesto (A1a) (2,15 g, 8,24 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 y (3S)-3-prop-2-inoxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,78 g, 12,4 mmol) sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Am. Chem. Soc., 2010, 132 (8), págs. 2570-2572.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 1,74 (3H, s), 1,84-1,93 (2H, m), 2,39 (3H, s), 3,25-3,47 (4H, m), 3,63-3,71 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,13-4,18 (1H, m), 7,69 (1H, s).

Este compuesto se resolvió en cada diastereómero en las siguientes condiciones:

15 Columna: Daicel CHIRALCEL AY-H, DI 4,6 mm x L 250 mm
 Disolvente de elusión: n-hexano:2-propanol = 90:10 (V/V)
 Caudal: 1,00 ml/min
 Temperatura: 40 °C
 Primer pico: 8,4 min
 Segundo pico: 10,3 min

20 Las siguientes etapas se realizaron usando el segundo pico separado usando una columna preparativa quiral. (Etapa 29-2)

Ácido (2R)-7-bromo-2-[[[(3S)-1-*terc*-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]oximetil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

El compuesto del título (1,17 g, 2,47 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando (3S)-3-[[[(2R)-7-bromo-5-metoxicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]metoxi]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (segundo pico, 1,20 g, 2,47 mmol) sintetizado en la etapa 29-1.

25 EM (APCI) m/z: 470, 472 (M-H)⁻.

(Etapa 29-3)

(3S)-3-[[[(2R)-7-Bromo-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]metoxi]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

30 El compuesto del título (1,32 g, 2,18 mmol, rendimiento del 89 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando ácido (2R)-7-bromo-2-[[[(3S)-1-*terc*-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]oximetil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (1,17 g, 2,47 mmol) sintetizado en la etapa 29-2.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,71 (3H, s a), 1,82-1,98 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,29-3,47 (4H, m), 3,64 (2H, s), 4,12-4,17 (1H, m), 4,50 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,97 (1H, s), 7,03 (1H, s), 7,29 (1H, s a).
 EM (APCI) m/z: 606.608 (M+H)⁺.

35 (Etapa 29-4)

(2R)-7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[[[(3S)-pirrolidin-3-il]oximetil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

40 El compuesto del título (1,01 g, 1,99 mmol, rendimiento del 93 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando (3S)-3-[[[(2R)-7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]metoxi]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,30 g, 2,14 mmol) sintetizado en la etapa 29-3. EM (APCI) m/z: 506.508 (M+H)⁺.

(Etapa 29-5)

(2R)-7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oximetil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (29)

45 El compuesto del título (0,442 g, 0,849 mmol, rendimiento del 86 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando (2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[[[(3S)-pirrolidin-3-il]oximetil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (0,500 g, 0,987 mmol) sintetizada en la etapa 29-4.

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,52-1,61 (1H, m), 1,64 (3H, s), 1,90-2,01 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (6H, s), 2,18-2,27 (2H, m), 2,32-2,37 (1H, m), 2,37-2,48 (1H, m), 3,63 (2H, d, J = 12,0 Hz), 3,66 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,06-4,12 (1H, m), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,96 (1H, s), 8,17 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,50 (1H, s).
 EM (APCI) m/z: 520.522 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

7-Cloro-2-[2-(dimetilamino)espiro[3,3]heptan-6-il]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (30)

(Etapa 30-1)

5 2-[2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)espiro[3,3]heptan-6-il]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo

El compuesto del título (0,555 g, 1,23 mmol, rendimiento del 89 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 13-1 usando el compuesto (A1b) (0,300 g, 1,38 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 2 y el compuesto (S8-2) (0,489 g, 2,08 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 8.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,41 (9H, s), 1,55 (3H, s), 1,70-1,85 (2H, m), 1,92-2,16 (4H, m), 2,27-2,40 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,40-2,52 (1H, m), 2,67-2,77 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,89-4,02 (1H, m), 4,54-4,68 (1H, m), 7,52 (1H, s).

(Etapa 30-2)

Ácido 2-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)espiro[3,3]heptan-6-il]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

El compuesto del título (0,538 g, 1,23 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando 2-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)espiro[3,3]heptan-6-il]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (0,555 g, 1,23 mmol) sintetizado en la etapa 30-1.

15 EM (APCI) m/z: 436 (M-H)⁻.

(Etapa 30-3)

N-[6-[7-Cloro-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]espiro[3,3]heptan-2-il]carbamato de *terc*-butilo

20 El compuesto del título (0,683 g, 1,20 mmol, rendimiento del 97 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando ácido 2-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)espiro[3,3]heptan-6-il]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (0,538 g, 1,23 mmol) sintetizado en la etapa 30-2.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,41 (9H, s), 1,53 (3H, s), 1,68-1,84 (2H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,00-2,15 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,28-2,40 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,40-2,50 (1H, m), 2,64-2,76 (1H, m), 3,90-4,02 (1H, m), 4,49 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,54-4,64 (1H, m), 5,95 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,24 (1H, t, J = 6,0 Hz), 11,7 (1H, s a).
EM (APCI) m/z: 572 (M+H)⁺.

(Etapa 30-4)

2-(2-Aminoespiro[3,3]heptan-6-il)-7-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

30 El compuesto del título (0,564 g, 1,20 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando N-[6-[7-cloro-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]espiro[3,3]heptan-2-il]carbamato de *terc*-butilo (0,683 g, 1,20 mmol) sintetizado en la etapa 30-3.
EM (APCI) m/z: 472 (M+H)⁺.

(Etapa 30-5)

35 7-Cloro-2-[2-(dimetilamino)espiro[3,3]heptan-6-il]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (30)

El compuesto del título (0,057 g, 0,115 mmol, rendimiento del 21 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando 2-(2-aminoespiro[3,3]heptan-6-il)-7-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (0,257 g, 0,543 mmol) sintetizada en la etapa 30-4.

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,52 (3H, s), 1,59-1,66 (1H, m), 1,67-1,74 (1H, m), 1,78-1,98 (4H, m), 1,94 (6H, s), 2,00-2,13 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,30-2,42 (1H, m), 2,70-2,82 (1H, m), 4,21 (2H, d, J = 4,8 Hz), 5,85 (1H, s), 6,84 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 4,8 Hz), 11,47 (1H, s a).
EM (APCI) m/z: 500 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

45 (2R)-7-Cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-(1-etil-4-piperidil)-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (31)

(Etapa 31-1)

4-[(2R)-7-Cloro-5-metoxicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se obtuvo un racemato del compuesto del título (8,47 g, 19,9 mmol, rendimiento del 50,7 %) a través de la misma

reacción que en la etapa 1-1 usando el compuesto (A1b) (8,50 g, 39,2 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 2 y 4-etilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (12,3 g, 58,9 mmol) sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2008156739. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,30-1,45 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,67 (3H, s), 1,78-1,87 (2H, m), 1,96-2,05 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,58-2,73 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,10 (2H, m), 7,55 (1H, s).

5 Este compuesto se resolvió en cada diastereómero en las siguientes condiciones:

Columna: Daicel CHIRALCEL OZ-H, DI 4,6 mm x L 250 mm
 Disolvente de elusión: n-hexano:2-propanol:metanol = 97:1:2 (V/V)
 Caudal: 1,00 ml/min
 Temperatura: 40 °C

10 Primer pico: 7,1 min (rotación específica $[\alpha]_D^{20} = -18,4$ (C = 1,0, cloroformo))
 Segundo pico: 7,9 min (rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +17,7$ (C = 1,0, cloroformo))

Las siguientes etapas se realizaron usando el segundo pico separado usando una columna preparativa quiral.

(Etapas 31-2)

Ácido (2R)-2-(1-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidil)-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

15 El compuesto del título (0,827 g, 2,01 mmol, rendimiento del 85 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando 4-[(2R)-7-cloro-5-metoxicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (segundo pico, 1,01 g, 2,37 mmol) sintetizado en la etapa 31-1.

(Etapas 31-3)

20 4-[(2R)-7-Cloro-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título (0,986 g, 1,81 mmol, rendimiento del 90 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando ácido (2R)-2-(1-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidil)-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (0,827 g, 2,01 mmol) sintetizado en la etapa 31-2.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,31-1,43 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,61 (3H, s), 1,75-1,86 (2H, m), 1,93-2,01 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,60-2,72 (2H, m), 4,13-4,28 (2H, m), 4,49 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,95 (1H, s), 6,88 (1H, s), 7,21 (1H, s a).
 EM (APCI) m/z: 546 (M+H)⁺.

(Etapas 31-4)

30 (2R)-7-Cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(4-piperidil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

El compuesto del título (0,805 g, 1,81 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando 4-[(2R)-7-cloro-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,986 g, 1,81 mmol) sintetizado en la etapa 31-3.
 EM (APCI) m/z: 446 (M+H)⁺.

35 (Etapas 31-5)

(2R)-7-Cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-(1-etil-4-piperidil)-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (31)

40 El compuesto del título (0,508 g, 1,07 mmol, rendimiento del 59 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando (2R)-7-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(4-piperidil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (0,805 g, 1,81 mmol) sintetizada en la etapa 31-4 y acetaldehído (1,19 g, 27,1 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,29-1,42 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,66-1,89 (5H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,27 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,87-2,88 (2H, m), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,84 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,48 (1H, s).
 EM (APCI) m/z: 474 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 32

7-Cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[trans-4-(metilamino)ciclohexil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (32)

(Etapas 32-1)

2-[trans-4-[*terc*-Butoxicarbonil(metil)amino]ciclohexil]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo

50 El compuesto del título (0,475 g, 1,05 mmol, rendimiento del 76 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la

etapa 13-1 usando el compuesto (A1b) (0,300 g, 1,38 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 2 y el compuesto (S14) (0,493 g, 2,08 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 14.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,24-1,52 (4H, m), 1,46 (9H, s), 1,63 (3H, s), 1,72-1,86 (3H, m), 1,94-2,05 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,71 (3H, s a), 3,60-4,06 (1H, m), 3,85 (3H, s), 7,53 (1H, s).

5 (Etapa 32-2)

Ácido 2-[trans-4-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]ciclohexil]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

El compuesto del título (0,460 g, 1,05 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando 2-[trans-4-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]ciclohexil]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (0,475 g, 1,05 mmol) sintetizado en la etapa 32-1.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,30-1,52 (4H, m), 1,47 (9H, s), 1,65 (3H, s), 1,72-1,86 (3H, m), 1,94-2,05 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,71 (3H, s a), 7,77 (1H, s).

EM (APCI) m/z: 438 (M-H)⁻.

(Etapa 32-3)

15 N-[trans-4-[7-Cloro-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]-N-metil-carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título (0,559 g, 0,973 mmol, rendimiento del 93 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando ácido 2-[trans-4-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]ciclohexil]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (0,460 g, 1,05 mmol) sintetizado en la etapa 32-2.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,24-1,50 (4H, m), 1,45 (9H, s), 1,59 (3H, s), 1,71-1,81 (3H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,70 (3H, s a), 3,58-4,06 (1H, m a), 4,49 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,96 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,27 (1H, t, J = 5,2 Hz), 12,2 (1H, s a).

EM (APCI) m/z: 574 (M+H)⁺.

(Etapa 32-4)

25 7-Cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[trans-4-(metilamino)ciclohexil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (32)

El compuesto del título (0,297 g, 0,626 mmol, rendimiento del 64 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando N-[trans-4-[7-cloro-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]-N-metilcarbamoil de *tert*-butilo (0,559 g, 0,973 mmol) sintetizado en la etapa 32-3.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,87-0,99 (2H, m), 1,08-1,21 (2H, m), 1,58 (3H, s), 1,74-1,87 (3H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 2,05-2,18 (1H, m), 2,10 (6H, s), 2,15 (3H, s), 2,22 (3H, s), 4,20 (2H, d, J = 4,8 Hz), 5,84 (1H, s), 6,82 (1H, s), 8,12 (1H, t, J = 4,8 Hz). EM (APCI) m/z: 474 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

7-Cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-[trans-4-[formil(metil)amino]ciclohexil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (33)

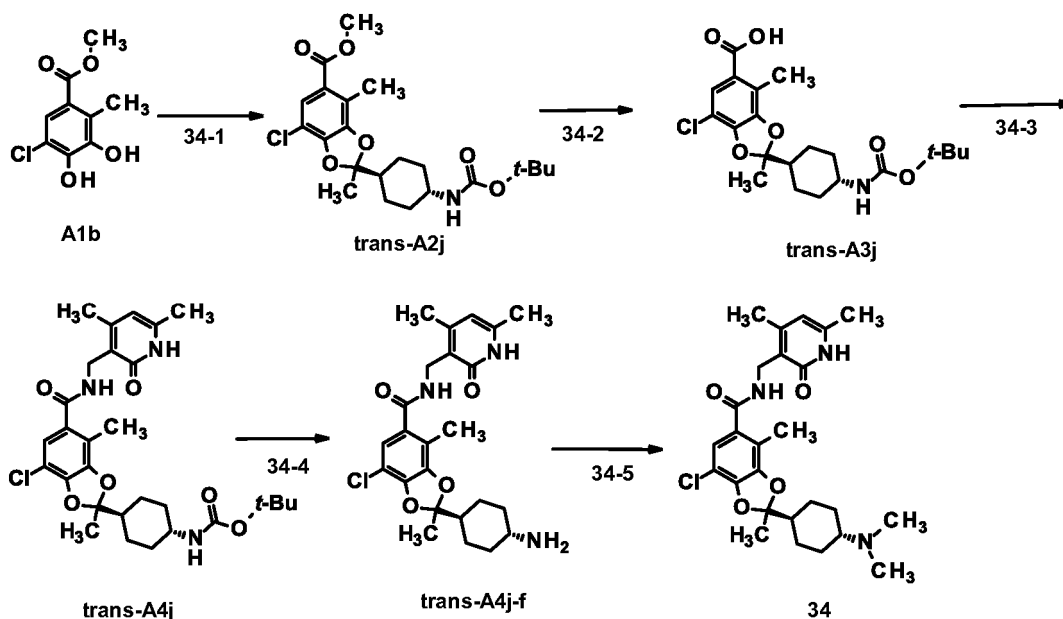
35 El compuesto (32) (0,100 g, 0,211 mmol) sintetizado en la etapa 32-4 se disolvió en tolueno (4 ml) y ácido fórmico (2 ml). A la solución, se añadió anhídrido acético (0,001 g, 0,011 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, seguido de extracción mediante la adición de acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico. Después de concentración a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 → 60:40) para obtener el compuesto del título (0,034 g, 0,069 mmol, rendimiento del 33 %) en forma de formilo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,37-1,47 (2H, m), 1,63 (3H, s), 1,63-1,81 (4H, m), 1,88-1,96 (1H, m), 2,00-2,06 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,78 (3H, s), 3,45-3,50 (1H, m), 4,41 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,87 (1H, s), 8,12 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 502 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 34

7-Cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (34)

[Fórmula 34]



(Etapa 34-1)

2-[trans-4-(*tert*-Butoxicarbonilamino)ciclohexil]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (trans-A2j)

5 El compuesto del título (1,00 g, 2,28 mmol, rendimiento del 49 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 13-1 usando el compuesto (A1b) (1,00 g, 4,62 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 2 y el compuesto (S13) (1,55 g, 6,93 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 13. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,02-1,16 (2H, m), 1,24-1,40 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,62 (3H, s), 1,78-1,88 (1H, m), 1,91-2,00 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,38 (3H, s), 3,33-3,46 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,37 (1H, s a), 7,53 (1H, s).

(Etapa 34-2)

10 Ácido 2-[trans-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (trans-A3j)

El compuesto del título (0,972 g, 2,28 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando el compuesto (trans-A2j) (1,00 g, 2,28 mmol) sintetizado en la etapa 34-1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,04-1,16 (2H, m), 1,24-1,40 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,64 (3H, s), 1,80-1,88 (1H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,04-2,14 (2H, m), 2,42 (3H, s), 3,35-3,45 (1H, m), 4,39 (1H, s a), 7,68 (1H, s).

15 EM (APCI) m/z: 424 (M-H)⁻.

(Etapa 34-3)

N-[trans-4-[7-Cloro-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]carbamoi]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo (trans-A4j)

20 El compuesto del título (0,676 g, 1,21 mmol, rendimiento del 52,9 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando el compuesto (trans-A3j) (0,972 g, 2,28 mmol) sintetizado en la etapa 34-2.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,02-1,16 (2H, m), 1,23-1,38 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,60 (3H, s), 1,76-1,84 (1H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,30-3,46 (1H, m), 4,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,50 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,97 (1H, s), 6,88 (1H, s), 7,28 (1H, t, J = 6,1 Hz).

EM (APCI) m/z: 560 (M+H)⁺.

(Etapa 34-4)

2-(trans-4-Aminociclohexil)-7-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (trans-A4j-f)

El compuesto del título (0,555 g, 1,21 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando el compuesto (trans-A4j) (0,676 g, 1,21 mmol) sintetizado en la etapa 34-3.

30 EM (APCI) m/z: 460 (M+H)⁺.

(Etapa 34-5)

7-Cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-

benzodioxol-5-carboxamida (34)

El compuesto del título (0,425 g, 0,872 mmol, rendimiento del 72 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando el compuesto (trans-A4j-f) (0,555 g, 1,21 mmol) sintetizado en la etapa 34-4.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,04-1,21 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,73-1,90 (5H, m), 2,03-2,10 (1H, m), 2,11 (6H, s), 2,14 (6H, s), 2,16 (3H, s), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,84 (1H, s), 8,12 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,47 (1H, s). EM (APCI) m/z: 488 (M+H)⁺.

Este compuesto se resolvió en cada enantiómero en las siguientes condiciones:

Columna: Daicel CHIRALCEL OZ-H, DI 4,6 mm x L 250 mm

Disolvente de elusión: n-hexano:etanol:dietilamina = 60:40:0,04 (V/V)

10 Caudal: 1,00 ml/min

Temperatura: 35 °C

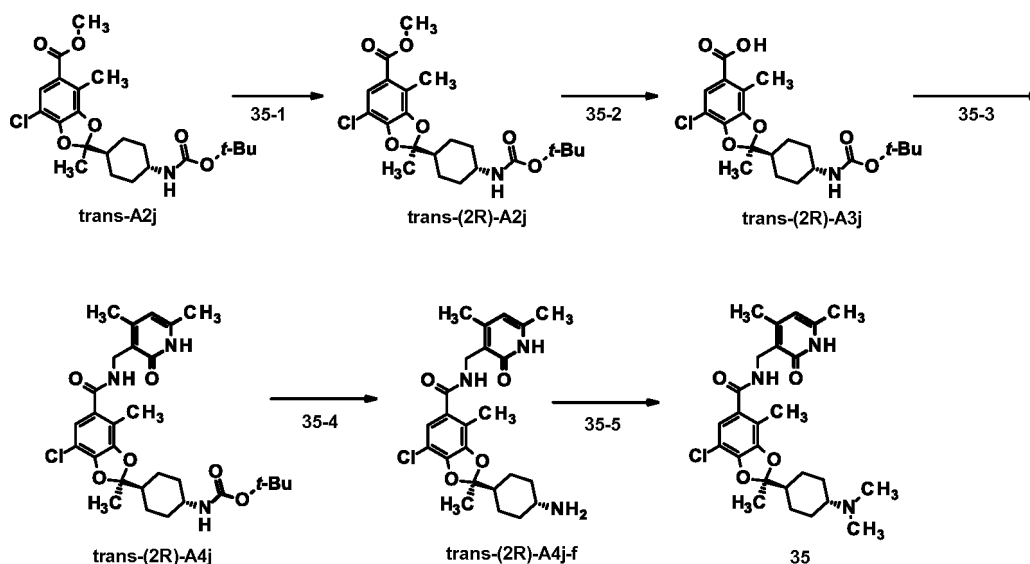
Primer pico: 6,5 min (rotación específica [α]_D²⁰ = +1,0 (C = 1,0, cloroformo))

Segundo pico: 9,6 min (rotación específica [α]_D²⁰ = -0,9 (C = 1,0, cloroformo))

Ejemplo 35

15 (2R)-7-Cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (35)

[Fórmula 35]



(Etapa 35-1)

20 (2R)-2-[trans-4-(*tert*-Butoxicarbonilamino)ciclohexil]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (trans-(2R)-A2j)

El compuesto (trans-A2j) sintetizado en la etapa 34-1 se resolvió en cada enantiómero en las siguientes condiciones:

Columna: Daicel CHIRALCEL OZ-H, DI 4,6 mm x L 250 mm

Disolvente de elusión: n-hexano:etanol = 98:2 (V/V)

25 Caudal: 1,00 ml/min

Temperatura: 25 °C

Primer pico: 10,7 min ([α]_D²⁰ = -18,3 (C = 0,92, cloroformo))

Segundo pico: 11,7 min ([α]_D²⁰ = +18,3 (C = 0,96, cloroformo))

Las siguientes etapas se realizaron usando el segundo pico separado usando una columna preparativa quiral.

30 (Etapa 35-2)

Ácido (2R)-2-[trans-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (trans-(2R)-A3j)

El compuesto del título (0,227 g, 0,532 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando el compuesto (trans-(2R)-A2j) (segundo pico, 0,234 g, 0,532 mmol) separado en la etapa 35-1.

(Etapa 35-3)

N-[trans-4-[(2R)-7-Cloro-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (trans-(2R)-A4j)

- 5 El compuesto del título (0,298 g, 0,532 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando el compuesto (trans-(2R)-A3j) (0,227 g, 0,532 mmol) sintetizado en la etapa 35-2.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,01-1,16 (2H, m), 1,23-1,38 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,59 (3H, s), 1,76-1,84 (1H, m), 1,88-1,95 (2H, m), 2,02-2,11 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,30-3,46 (1H, m), 4,35-4,41 (1H, m), 4,49 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,96 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,23 (1H, t, J = 6,1 Hz).
 EM (APCI) m/z: 560 (M+H)⁺.

10 (Etapa 35-4)

(2R)-2-(trans-4-Aminociclohexil)-7-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (trans-(2R)-A4j-f)

- 15 El compuesto del título (0,241 g, 0,524 mmol, rendimiento del 98 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando el compuesto (trans-(2R)-A4j) (0,298 g, 0,532 mmol) sintetizado en la etapa 35-3.
 EM (APCI) m/z: 460 (M+H)⁺.

(Etapa 35-5)

(2R)-7-Cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (35)

- 20 El compuesto del título (0,187 g, 0,383 mmol, rendimiento del 73 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando el compuesto (trans-(2R)-A4j-f) (0,241 g, 0,524 mmol) sintetizado en la etapa 35-4.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,08-1,21 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,77-1,90 (5H, m), 2,03-2,09 (1H, m), 2,11 (6H, s), 2,13 (6H, s), 2,16 (3H, s), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,84 (1H, s), 8,13 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,48 (1H, s).
 EM (APCI) m/z: 488 (M+H)⁺.
 Rotación específica [α]_D²⁰ = +1,0 (C = 1,0, cloroformo)

- 25 Este compuesto coincidió con el compuesto del primer pico obtenido en las condiciones de resolución usando una columna quiral descrita en el Ejemplo 34.

Ejemplo 36

7-Cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (36)

- 30 El compuesto del Ejemplo 36 se obtuvo de la misma manera que en las etapas 13-3, 13-4 y 13-5.

(Etapa 36-1)

N-[trans-4-[7-Cloro-5-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo

- 35 El compuesto del título (0,263 g, 0,456 mmol, rendimiento del 80 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando el compuesto (trans-A3j) (0,242 g, 0,568 mmol) sintetizado en la etapa 34-2 y clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metoxi-6-metil-1H-piridin-2-ona (0,128 g, 0,625 mmol) sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO20131201042.
 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,05-1,22 (4H, m), 1,35 (9H, s), 1,58 (3H, s), 1,73-1,87 (5H, m), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 3,05-3,22 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,15 (2H, d, J = 4,8 Hz), 6,08 (1H, s), 6,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,81 (1H, s), 7,93 (1H, t, J = 4,8 Hz), 11,4 (1H, s a).
 EM (APCI) m/z: 576 (M+H)⁺.

(Etapa 36-2)

2-(trans-4-Aminociclohexil)-7-cloro-N-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

- 45 El compuesto del título (0,206 g, 0,434 mmol, rendimiento del 95 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando N-[trans-4-[7-cloro-5-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (0,263 g, 0,456 mmol) sintetizado en la etapa 36-1.
 50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,91-1,04 (2H, m), 1,08-1,22 (2H, m), 1,58 (3H, s), 1,71-1,82 (5H, m), 2,10 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,38-2,47 (1H, m), 3,56 (2H, s), 3,78 (3H, s), 4,15 (2H, d, J = 4,3 Hz), 6,08 (1H, s), 6,81 (1H, s), 7,93 (1H, t, J = 4,3 Hz).
 EM (APCI) m/z: 476 (M+H)⁺.

(Etapa 36-3)

7-Cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (36)

5 El compuesto del título (0,157 g, 0,311 mmol, rendimiento del 72 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando N-[trans-4-[7-cloro-5-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (0,206 g, 0,434 mmol) sintetizado en la etapa 36-2.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,06-1,22 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,72-1,90 (5H, m), 2,00-2,19 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,12 (6H, s), 2,17 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,15 (2H, d, J = 4,4 Hz), 6,08 (1H, s), 6,81 (1H, s), 7,93 (1H, t, J = 4,4 Hz), 11,4 (1H, s a).

10 EM (APCI) m/z: 504 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

7-Cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (37)

(Etapa 37-1)

15 N-[trans-4-[7-Cloro-5-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título (0,528 g, 0,920 mmol, rendimiento del 65 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando el compuesto (trans-A3j) (0,602 g, 1,41 mmol) sintetizado en la etapa 34-2 y 3-(aminometil)-4-etil-6-metil-1H-piridin-2-ona (0,259 g, 1,56 mmol) sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO2011140324.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,02-1,15 (2H, m), 1,20 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,25-1,37 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,59 (3H, s), 1,72-1,85 (1H, m), 1,89-1,97 (2H, m), 2,03-2,11 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,71 (2H, c, J = 7,5 Hz), 3,32-3,45 (1H, m), 4,39 (1H, s a), 4,51 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,98 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,22-7,31 (1H, m).

EM (APCI) m/z: 574 (M+H)⁺.

25 (Etapa 37-2)

2-(trans-4-Aminociclohexil)-7-cloro-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

El compuesto del título (0,436 g, 0,920 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando N-[trans-4-[7-cloro-5-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (0,528 g, 0,920 mmol) sintetizado en la etapa 37-1.

30 EM (APCI) m/z: 474 (M+H)⁺.

(Etapa 37-3)

7-Cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (37)

35 El compuesto del título (0,399 g, 0,794 mmol, rendimiento del 86 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando 2-(trans-4-aminociclohexil)-7-cloro-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (0,436 g, 0,920 mmol) sintetizado en la etapa 37-2.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,10 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,12-1,19 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,77-1,89 (5H, m), 2,03-2,10 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,13 (6H, s), 2,51 (2H, c, J = 7,6 Hz), 4,23 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,90 (1H, s), 6,84 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,50 (1H, s).

40 EM (APCI) m/z: 502 (M+H)⁺.

Ejemplo 38

7-Cloro-2-[(2S,5R)-5-(dimetilamino)tetrahidropiran-2-il]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (38)

45 (Etapa 38-1)

2-[(2S,5R)-5-(*terc*-Butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-il]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo

El compuesto del título (0,379 g, 0,857 mmol, rendimiento del 74 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 13-1 usando el compuesto (A1b) (0,250 g, 1,15 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 2 y N-[(3R,6S)-6-etinitetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo (0,390 g, 1,73 mmol) sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO2007105154.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,21-1,35 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,52-1,63 (1H, m), 1,70, 1,71 (3H, s x 2), 1,81-1,90 (1H,

m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,99-3,07 (1H, m), 3,45-3,51 (1H, m), 3,55-3,70 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,12-4,30 (2H, m), 7,55 (1H, s).

(Etapa 38-2)

Ácido 2-[(2S,5R)-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-il]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

- 5 El compuesto del título (0,346 g, 0,833 mmol, rendimiento del 97 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando 2-[(2S,5R)-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-il]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (0,379 g, 0,858 mmol) sintetizado en la etapa 38-1.
EM (APCI) m/z: 426 (M-H)⁻.

(Etapa 38-3)

- 10 N-[(3R,6S)-6-[7-Cloro-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título (0,457 g, 0,813 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando ácido 2-[(2S, 5R)-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-il]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (0,348 g, 0,814 mmol) sintetizado en la etapa 38-2.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,21-1,33 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,50-1,72 (1H, m), 1,67, 1,68 (3H, s x 2), 1,77-1,88 (1H, m), 2,08-2,17 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,98-3,06 (1H, m), 3,42-3,48 (1H, m), 3,52-3,74 (1H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 4,21-4,32 (1H, m), 4,49 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,96 (1H, s), 6,89 (1H, s), 7,24 (1H, t, J = 5,6 Hz), 11,73 (1H, s a).
EM (APCI) m/z: 562 (M+H)⁺.

- 20 (Etapa 38-4)

2-[(2S,5R)-5-Aminotetrahidropiran-2-il]-7-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

El compuesto del título (0,343 g, 0,742 mmol, rendimiento del 91 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando N-[(3R,6S)-6-[7-cloro-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *tert*-butilo (0,457 g, 0,813 mmol) sintetizado en la etapa 38-3.

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,09-1,22 (1H, m), 1,29-1,44 (1H, m), 1,58 (3H, s), 1,62-1,71 (1H, m), 1,84-1,93 (1H, m), 2,07 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,42-2,58 (1H, m), 2,85-2,93 (1H, m), 3,42-3,48 (1H, m), 4,19 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,88 (1H, s), 6,81 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 5,6 Hz).
EM (APCI) m/z: 462 (M+H)⁺.

- 30 (Etapa 38-5)

7-Cloro-2-[(2S,5R)-5-(dimetilamino)tetrahidropiran-2-il]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (38)

El compuesto del título (0,132 g, 0,269 mmol, rendimiento del 37 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando 2-[(2S,5R)-5-aminotetrahidropiran-2-il]-7-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (0,337 g, 0,730 mmol) sintetizada en la etapa 38-4.

- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,30-1,46 (2H, m), 1,60 (3H, s), 1,72-1,80 (1H, m), 1,92-2,01 (1H, m), 2,07-2,19 (1H, m), 2,11 (6H, s), 2,14 (6H, s), 2,16 (3H, s), 3,12-3,20 (1H, m), 3,48-3,54 (1H, m), 3,96-4,05 (1H, m), 4,20 (2H, d, J = 4,8 Hz), 5,84 (1H, s), 6,83 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 4,8 Hz), 11,47 (1H, s a).
EM (APCI) m/z: 490 (M+H)⁺.

- 40 Ejemplo 39

7-Cloro-2-[(2S,5R)-5-(dimetilamino)tetrahidropiran-2-il]-N-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (39)

(Etapa 39-1)

- 45 N-[(3R,6S)-6-[7-Cloro-5-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título (0,191 g, 0,331 mmol, rendimiento del 86 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando ácido 2-[(2S,5R)-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-il]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (0,165 g, 0,386 mmol) sintetizado en la etapa 38-2 y clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metoxi-6-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona (0,087 g, 0,424 mmol) sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 20131201042. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,28-1,51 (2H, m), 1,35 (9H, s), 1,61 (3H, s), 1,69-1,78 (1H, m), 1,83-1,92 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,94-3,04 (1H, m), 3,25-3,36 (1H, m), 3,46-3,53 (1H, m), 3,76-3,86 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,15 (2H, d, J = 4,8 Hz), 6,08 (1H, s), 6,78-6,85 (2H, m), 7,95 (1H, t, J = 4,8 Hz), 11,44

(1H, s a). EM (APCI) m/z: 578 (M+H)⁺.

(Etapa 39-2)

2-[(2S,5R)-5-Aminotetrahidropiran-2-il]-7-cloro-N-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

- 5 El compuesto del título (0,152 g, 0,318 mmol, rendimiento del 97 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando N-[(3R,6S)-6-[7-cloro-5-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]carbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *tert*-butilo (0,189 g, 0,327 mmol) sintetizado en la etapa 39-1.
 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,08-1,23 (1H, m), 1,30-1,47 (1H, m), 1,57-1,73 (1H, m), 1,60 (3H, s), 1,84-1,93 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,45-2,59 (1H, m), 2,84-2,92 (1H, m), 3,27-3,37 (1H, m), 3,43-3,49 (1H, m), 3,55 (2H, s), 3,75-3,83 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,15 (1H, d, J = 4,4 Hz), 6,08 (1H, s), 6,82 (1H, s), 7,94 (1H, t, J = 4,4 Hz).
 EM (APCI) m/z: 478 (M+H)⁺.

(Etapa 39-3)

7-Cloro-2-[(2S,5R)-5-(dimetilamino)tetrahidropiran-2-il]-N-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (39)

- 15 El compuesto del título (0,119 g, 0,234 mmol, rendimiento del 97 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando 2-[(2S,5R)-5-aminotetrahidropiran-2-il]-7-cloro-N-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (0,150 g, 0,314 mmol) sintetizada en la etapa 39-2.
 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,28-1,48 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,72-1,80 (1H, m), 1,90-2,02 (1H, m), 2,09-2,20 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,13 (6H, s), 2,17 (3H, s), 3,12-3,20 (1H, m), 3,48-3,54 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,96-4,06 (1H, m), 4,16 (2H, d, J = 4,9 Hz), 6,08 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,95 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,4 (1H, s).
 EM (APCI) m/z: 506 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

7-Cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[(1-metil-4-piperidil)metil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (40)

- 25 (Etapa 40-1)

4-[(7-Cloro-5-metoxicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il)metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- El compuesto del título (1,45 g, 3,30 mmol, rendimiento del 65 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-1 usando el compuesto (A1b) (1,10 g, 5,08 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 2 y el compuesto (S10) (1,70 g, 7,62 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 10.
 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,14-1,30 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,70 (3H, s), 1,72-1,80 (3H, m), 1,94 (2H, d, J = 5,5 Hz), 2,39 (3H, s), 2,60-2,80 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,92-4,15 (2H, m), 7,56 (1H, s).

(Etapa 40-2)

Ácido 2-[(1-*tert*-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

- 35 El compuesto del título (1,27 g, 2,99 mmol, rendimiento del 91 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando 4-[(7-cloro-5-metoxicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il)metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,45 g, 3,30 mmol) sintetizado en la etapa 40-1.

(Etapa 40-3)

4-[[7-Cloro-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]carbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 40 El compuesto del título (1,67 g, 2,98 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando ácido 2-[(1-*tert*-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (1,27 g, 2,99 mmol) sintetizado en la etapa 40-2.
 45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,11-1,25 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,66 (3H, s), 1,69-1,79 (3H, m), 1,92 (2H, d, J = 5,5 Hz), 2,23 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,62-2,75 (2H, m), 3,92-4,12 (2H, m), 4,50 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,97 (1H, s), 6,90 (1H, s), 7,26 (1H, t, J = 6,1 Hz), 12,15 (1H, s).
 EM (APCI) m/z: 560 (M+H)⁺.

(Etapa 40-4)

7-Cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(4-piperidilmetil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

- 50 El compuesto del título (0,619 g, 1,34 mmol, rendimiento del 45 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la

etapa 3-4 usando 4-[[7-cloro-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,67 g, 2,98 mmol) sintetizado en la etapa 40-3.
EM (APCI) m/z: 460 (M+H)⁺.

(Etapa 40-5)

- 5 7-Cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[(1-metil-4-piperidil)metil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (40)

El compuesto del título (0,612 g, 1,29 mmol, rendimiento del 96 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando 7-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(4-piperidilmetil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (0,619 g, 2,98 mmol) sintetizada en la etapa 40-4.

- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,15-1,30 (2H, m), 1,41-1,51 (1H, m), 1,65 (3H, s), 1,66-1,71 (2H, m), 1,72-1,82 (2H, m), 1,90 (2H, d, J = 6,1 Hz), 2,08 (3H, s), 2,11 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,63-2,69 (2H, m), 4,22 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,86 (1H, s), 8,16 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,49 (1H, s).
EM (APCI) m/z: 474 (M+H)⁺.

Ejemplo 41

- 15 7-Bromo-2-[cis-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (41)

(Etapa 41-1)

7-Bromo-2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-il)-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo

- 20 El compuesto del título (0,923 g, 2,16 mmol, rendimiento del 32 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-1 usando el compuesto (A1a) (1,75 g, 6,70 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 y el compuesto (S15) (1,67 g, 10,1 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 15.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,51-1,60 (4H, m), 1,64 (3H, s), 1,76-1,99 (5H, m), 2,39 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,95 (4H, s), 7,67 (1H, s).
EM (APCI) m/z: 427.429 (M+H)⁺.

- 25 (Etapa 41-2)

Ácido 7-bromo-2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-il)-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

El compuesto del título (0,817 g, 1,98 mmol, rendimiento del 95 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando 7-bromo-2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-il)-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (0,893 g, 2,09 mmol) sintetizado en la etapa 41-1.

- 30 (Etapa 41-3)

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-il)-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

- 35 El compuesto del título (1,02 g, 1,87 mmol, rendimiento del 95 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando ácido 7-bromo-2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-il)-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (0,817 g, 1,98 mmol) sintetizado en la etapa 41-2.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,30-1,53 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,66-1,73 (2H, m), 1,73-1,81 (2H, m), 1,84-1,99 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,16 (3H, s), 3,84 (4H, s), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,48 (1H, s).
EM (APCI) m/z: 547, 549 (M+H)⁺.

- 40 (Etapa 41-4)

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(4-oxociclohexil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

- 45 Se disolvió 7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-il)-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (0,817 g, 1,98 mmol) sintetizada en la etapa 41-3 en tetrahidrofurano acuoso (2,4 ml).

A la solución, se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (0,819 ml, 3,28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de concentración a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol:cloroformo = 100:0 → 95:5) para obtener el compuesto del título (0,292 g, 0,580 mmol, rendimiento del 35 %).

- 50 EM (APCI) m/z: 503.505 (M+H)⁺.

(Etapa 41-5)

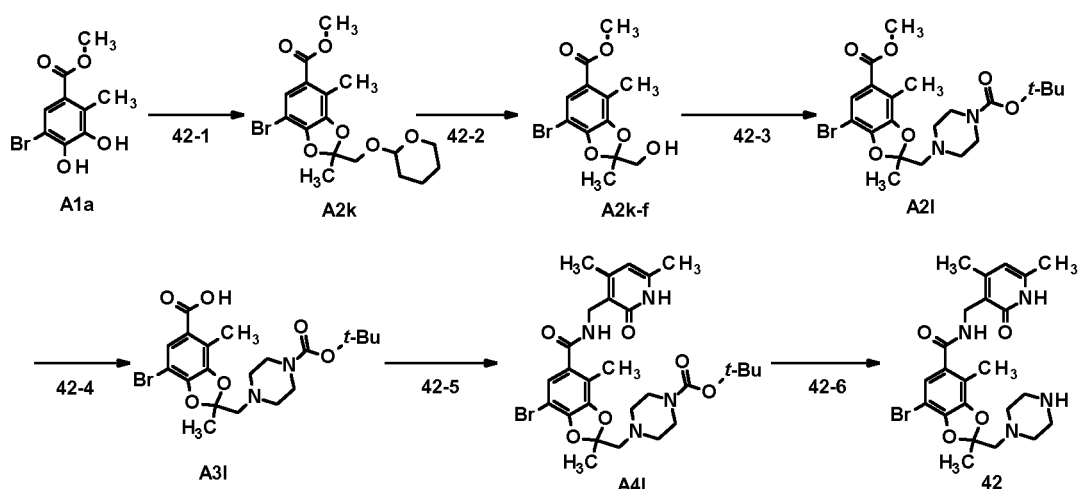
7-Bromo-2-[*cis*-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (41)

El compuesto del título (0,089 g, 0,167 mmol, rendimiento del 29 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando 7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(4-oxociclohexil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (0,292 g, 0,580 mmol) sintetizada en la etapa 41-4 y una solución 2,0 M de dimetilamina en tetrahidrofurano (2,90 ml, 5,79 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,25-1,39 (2H, m), 1,45-1,54 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,88-1,98 (4H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,12 (6H, s), 2,16 (3H, s), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,93 (1H, s), 8,13 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,47 (1H, s). EM (APCI) m/z: 532, 534 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 42

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(piperazin-1-ilmetil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (42)

[Fórmula 36]



15 (Etapa 42-1)

7-Bromo-2,4-dimetil-2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (A2k)

El compuesto del título (23,5 g, 58,5 mmol, rendimiento del 80 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-1 usando el compuesto (A1a) (19,0 g, 72,8 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 y 2-(2-propinilo)tetrahidropirano (20,4 g, 146 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,40-1,66 (6H, m), 1,77 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,48-3,55 (1H, m), 3,66-3,73 (1H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,88-3,94 (1H, m), 4,70-4,75 (1H, m), 7,68 (1H, s).

(Etapa 42-2)

7-Bromo-2-(hidroximetil)-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (A2k-f)

A una solución del compuesto (A2k) (21,0 g, 52,3 mmol) sintetizado en la etapa 42-1 en metanol (156 ml), se añadió hidrato del ácido p-toluenosulfónico (0,498 g, 2,62 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación y el residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina saturada, y después se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se filtró a través de celite y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 80:20) para obtener el compuesto del título (11,7 g, 37,0 mmol, rendimiento del 71 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,76 (3H, s), 2,02 (1H, s), 2,43 (3H, s), 3,87 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,88 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,88-3,94 (1H, m), 4,70-4,75 (1H, m), 7,73 (1H, s).

EM (APCI) m/z: 317, 319 (M+H)⁺.

(Etapa 42-3)

35 4-[(7-Bromo-5-metoxicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (A2l)

El compuesto (A2k-f) (0,250 g, 0,788 mmol) sintetizado en la etapa 42-2 se suspendió en acetonitrilo (8 ml). A la suspensión, se añadieron trietilamina (0,239 g, 2,36 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,278 g, 0,985 mmol)

en refrigeración con hielo y después la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperazina (0,220 g, 1,18 mmol) a la solución de reacción a 0 °C y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración a través de celite, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 86:14) para obtener el compuesto del título (0,269 g, 0,554 mmol, rendimiento del 70 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (9H, s), 1,75 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,48-2,60 (4H, m), 2,75 (2H, s), 3,17-3,27 (4H, m), 3,86 (3H, s), 7,68 (1H, s).

EM (APCI) m/z: 485, 487 (M+H)⁺.

(Etapa 42-4)

Ácido 7-bromo-2-[(4-*tert*-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (A3I)

El compuesto del título (0,261 g, 0,554 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando el compuesto (A2I) (0,269 g, 0,554 mmol) sintetizado en la etapa 42-3.

EM (APCI) m/z: 469, 471 (M+H)⁺.

(Etapa 42-5)

4-[[7-Bromo-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (A4I)

El compuesto del título (0,233 g, 0,385 mmol, rendimiento del 70 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando el compuesto (A3I) (0,261 g, 0,554 mmol) sintetizado en la etapa 42-4.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,72 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,40-2,70 (4H, m), 2,72 (2H, s), 3,23-3,33 (4H, m), 4,45-4,50 (2H, m), 5,93 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,13-7,18 (1H, m).

EM (APCI) m/z: 605, 607 (M+H)⁺.

(Etapa 42-6)

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(piperazin-1-ilmetil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

El compuesto del título (0,170 g, 0,336 mmol, rendimiento del 87 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando el compuesto (A4I) (0,233 g, 0,385 mmol) sintetizado en la etapa 42-5.

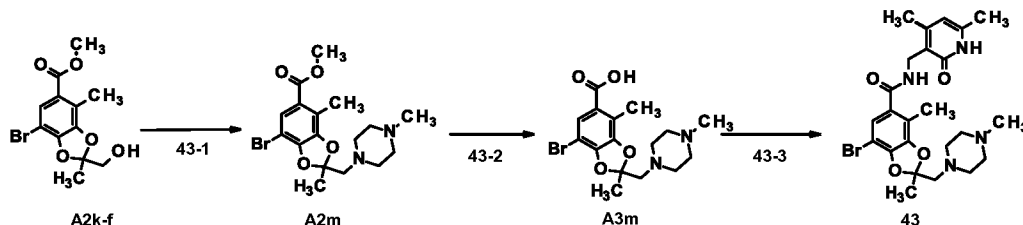
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,72 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,50-2,65 (4H, m), 2,69 (2H, s), 2,71-2,77 (4H, m), 4,48 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,94 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,19 (1H, t, J = 6,1 Hz).

EM (APCI) m/z: 505, 507 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (43)

[Fórmula 37]



(Etapa 43-1)

7-Bromo-2,4-dimetil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (A2m)

El compuesto del título (0,138 g, 0,346 mmol, rendimiento del 44 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 42-3 usando el compuesto (A2k-f) (0,250 g, 0,788 mmol) sintetizado en la etapa 42-2 y 1-metil piperazina (0,158 g, 1,58 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,74 (3H, s), 2,11-2,45 (4H, m), 2,22 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,55-2,80 (4H, m), 2,75 (2H, s), 3,85 (3H, s), 7,68 (1H, s).

EM (APCI) m/z: 399, 401 (M+H)⁺.

(Etapa 43-2)

Ácido 7-bromo-2,4-dimetil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (A3m)

El compuesto del título (0,133 g, 0,346 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando el compuesto (A2m) (0,138 g, 0,346 mmol) sintetizado en la etapa 43-1.

5 EM (APCI) m/z: 385, 387 (M+H)⁺.

(Etapa 43-3)

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (43)

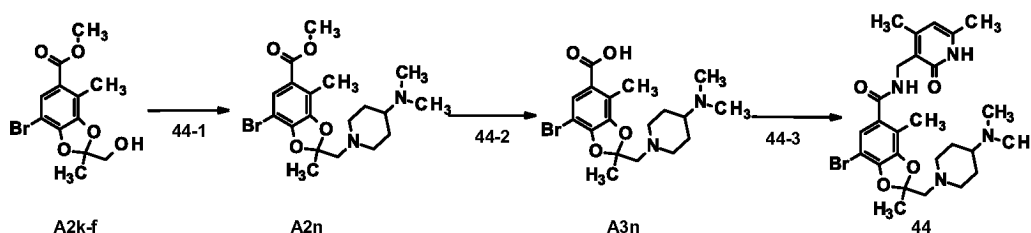
El compuesto del título (0,096 g, 0,184 mmol, rendimiento del 53 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando el compuesto (A3m) (0,133 g, 0,346 mmol) sintetizado en la etapa 43-2.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,72 (3H, s), 2,15-2,45 (4H, m), 2,22 (6H, s), 2,37 (3H, s), 2,55-2,75 (4H, m), 2,72 (2H, s), 4,50 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,96 (1H, s), 7,01 (2H, s), 7,20-7,28 (1H, m), 11,85 (1H, s a).
EM (APCI) m/z: 519, 521 (M+H)⁺.

Ejemplo 44

15 7-Bromo-2-[[4-(dimetilamino)-1-piperidil]metil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (44)

[Fórmula 38]



(Etapa 44-1)

20 -7-Bromo-2-[[4-(dimetilamino)-1-piperidil]metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (A2n)

El compuesto del título (0,808 g, 1,89 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 42-3 usando el compuesto (A2k-f) (0,250 g, 0,788 mmol) sintetizado en la etapa 42-2 y 4-dimetilaminopiperidina (0,600 g, 1,89 mmol).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,22-1,38 (2H, m), 1,68-1,74 (2H, m), 1,73 (3H, s), 2,00-2,28 (3H, m), 2,30 (6H, s), 2,38 (3H, s), 2,73 (2H, s), 2,95-3,05 (2H, m), 3,84 (3H, s), 7,66 (1H, s).

(Etapa 44-2)

Ácido 7-bromo-2-[[4-(dimetilamino)-1-piperidil]metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (A3n)

El compuesto del título (0,135 g, 0,328 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando el compuesto (A2n) (0,140 g, 0,328 mmol) sintetizado en la etapa 44-1.

(Etapa 44-3)

7-Bromo-2-[[4-(dimetilamino)-1-piperidil]metil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (44)

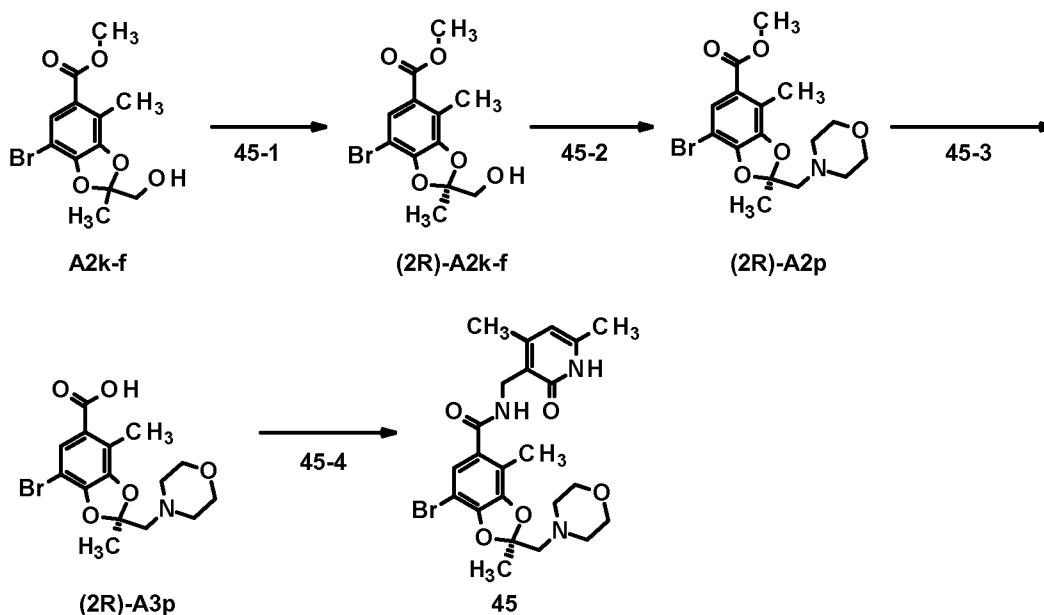
El compuesto del título (0,048 g, 0,088 mmol, rendimiento del 27 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando el compuesto (A3n) (0,135 g, 0,328 mmol) sintetizado en la etapa 44-2.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,10-1,23 (2H, m), 1,51-1,63 (2H, m), 1,67 (3H, s), 1,88-1,94 (1H, m), 2,07 (6H, s), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,12-2,20 (2H, m), 2,70 (2H, s), 2,85-2,92 (2H, m), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,95 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 4,9 Hz), 11,50 (1H, s a).
EM (APCI) m/z: 547, 549 (M+H)⁺.

Ejemplo 45

40 (2R)-7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(morfolinometil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (45)

[Fórmula 39]



(Etapa 45-1)

(2R)-7-Bromo-2,4-dimetil-2-(hidroximetil)-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo ((2R)-A2k-f)

5 El compuesto (A2k-f) sintetizado en la etapa 42-2 se resolvió en cada enantiómero en las siguientes condiciones:

Columna: Daicel CHIRALCEL OZ-H, DI 4,6 mm x L 250 mm

Disolvente de elusión: n-hexano:2-propanol = 90:10 (V/V)

Caudal: 1,00 ml/min

Temperatura: 25 °C

10 Primer pico: 6,6 min (rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +7,1$ (C = 1,0, cloroformo))Segundo pico: 7,8 min (rotación específica $[\alpha]_D^{20} = -6,7$ (C = 1,0, cloroformo))

Las siguientes etapas se realizaron usando el primer pico separado usando una columna preparativa quiral.

(Etapa 45-2)

(2R)-7-Bromo-2,4-dimetil-2-(morfolinometil)-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo ((2R)-A2p)

15 El compuesto del título (12,2 g, 31,6 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 42-3 usando el compuesto ((2R)-A2k-f) (primer pico, 10,0 g, 31,5 mmol) sintetizado en la etapa 45-1.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,76 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,57-2,62 (4H, m), 2,73 (2H, s), 3,51-3,56 (4H, m), 3,86 (3H, s), 7,68 (1H, s).EM (IEN) m/z: 386, 388 (M+H) $^+$.

20 (Etapa 45-3)

Ácido (2R)-7-bromo-2,4-dimetil-2-(morfolinometil)-1,3-benzodioxol-5-carboxílico ((2R)-A3p)

El compuesto del título (11,7 g, 31,5 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando el compuesto ((2R)-A2p) (12,2 g, 31,5 mmol) sintetizado en la etapa 45-2.

25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,77 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,55-2,68 (4H, m), 2,75 (2H, s), 3,50-3,61 (4H, m), 7,82 (1H, s). EM (IEN) m/z: 370, 372 (M-H) $^-$.

(Etapa 45-4)

(2R)-7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(morfolinometil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (45)

30 El compuesto del título (14,1 g, 27,9 mmol, rendimiento del 88 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando el compuesto ((2R)-A3p) (11,7 g, 31,5 mmol) sintetizado en la etapa 45-3.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,73 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,54-2,64 (4H, m), 2,71 (2H, s),

3,55-3,61 (4H, m), 4,50 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,96 (1H, s), 7,01 (1H, s), 7,23 (1H, t, J = 5,5 Hz), 11,77 (1H, s a).
EM (IEN) m/z: 506, 508 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

5 2-[trans-4-(Dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (46)

(Etapa 46-1)

2-[trans-4-(*terc*-Butoxicarbonilamino)ciclohexil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo

10 El compuesto del título (0,563 g, 1,49 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 13-1 usando el compuesto (A1c) (0,265 g, 1,32 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 3 y el compuesto (S13) (0,444 g, 1,99 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 13.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,05-1,15 (2H, m), 1,30-1,39 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,61 (3H, s), 1,77-1,90 (1H, m), 1,95-2,01 (2H, m), 2,06-2,13 (2H, m), 2,38 (3H, s), 3,30-3,46 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,38 (1H, s a), 7,36 (1H, d, J = 11,0 Hz).

(Etapa 46-2)

Ácido 2-[trans-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

15 El compuesto del título (0,188 g, 0,459 mmol, rendimiento del 93 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando 2-[trans-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (0,210 g, 0,495 mmol) sintetizado en la etapa 46-1.

(Etapa 46-3)

20 N-[trans-4-[5-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título (0,208 g, 0,383 mmol, rendimiento del 83 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando ácido 2-[trans-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (0,188 g, 0,459 mmol) sintetizado en la etapa 46-2.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,04-1,13 (2H, m), 1,22-1,36 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,58 (3H, s), 1,73-1,86 (1H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 2,03-2,11 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,32-3,45 (1H, m), 4,36 (1H, s a), 4,49 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,95 (1H, s), 6,73 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,23 (1H, t, J = 5,8 Hz), 11,30 (1H, s a).

EM (APCI) m/z: 544 (M+H)⁺.

(Etapa 46-4)

30 2-(trans-4-Aminociclohexil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

El compuesto del título (0,064 g, 0,144 mmol, rendimiento del 98 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando N-[trans-4-[5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (0,080 g, 0,147 mmol) sintetizado en la etapa 46-3.

(Etapa 46-5)

35 2-[trans-4-(Dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (46)

El compuesto del título (0,038 g, 0,081 mmol, rendimiento del 56 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando 2-(trans-4-aminociclohexil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (0,064 g, 0,144 mmol) sintetizada en la etapa 46-4.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,19-1,31 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,77-1,85 (1H, m), 1,96-2,01 (4H, m), 2,21-2,24 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,27 (6H, s), 2,37 (3H, s), 4,49 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,95 (1H, s), 6,73 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,24 (1H, t, J = 5,6 Hz), 11,61 (1H, s a). EM (APCI) m/z: 472 (M+H)⁺.

Ejemplo 47

45 2-[trans-4-(Dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (47)

(Etapa 47-1)

2-[trans-4-(*terc*-Butoxicarbonilamino)ciclohexil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo

El compuesto del título (7,99 g, 19,0 mmol, rendimiento del 95 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la

etapa 13-1 usando el compuesto (A1d) (3,92 g, 20,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 4 y el compuesto (S13) (6,70 g, 30,0 mmol sintetizado en el Ejemplo de Referencia 13.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,02-1,15 (2H, m), 1,26-1,37 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,57 (3H, s), 1,75-1,82 (1H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,03-2,11 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,30-3,47 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,37 (1H, s a), 7,36 (1H, s). EM (IEN) m/z: 442 (M+Na)⁺.

(Etapa 47-2)

Ácido 2-[trans-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

El compuesto del título (5,79 g, 14,3 mmol, rendimiento del 75 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando 2-[trans-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (7,99 g, 19,0 mmol) sintetizado en la etapa 47-1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,04-1,16 (2H, m), 1,27-1,37 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,58 (3H, s), 1,76-1,84 (1H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,35-3,47 (1H, m), 4,40 (1H, s a), 7,51 (1H, s). EM (IEN) m/z: 428 (M+Na)⁺.

(Etapa 47-3)

N-[trans-4-[5-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título (6,09 g, 11,3 mmol, rendimiento del 79 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando ácido 2-[trans-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (5,79 g, 14,3 mmol) sintetizado en la etapa 47-2.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,05-1,23 (4H, m), 1,36 (9H, s), 1,53 (3H, s), 1,68-1,74 (1H, m), 1,74-1,88 (4H, m), 2,07 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,17 (3H, s), 3,08-3,20 (1H, m), 4,22 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,66 (1H, s), 6,73 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,88 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,47 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 540 (M+H)⁺.

(Etapa 47-4)

2-(trans-4-Aminociclohexil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

El compuesto del título (6,25 g, 14,2 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando N-[trans-4-[5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo (7,68 g, 14,2 mmol) sintetizado en la etapa 47-3.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,90-1,05 (2H, m), 1,18-1,22 (2H, m), 1,52 (3H, s), 1,67-1,82 (5H, m), 2,07 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,38-2,48 (1H, m), 4,22 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,65 (1H, s), 7,87 (1H, t, J = 4,9 Hz), 8,23 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 440 (M+H)⁺.

(Etapa 47-5)

2-[trans-4-(Dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (47)

El compuesto del título (5,16 g, 11,0 mmol, rendimiento del 78 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando 2-(trans-4-aminociclohexil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (6,25 g, 14,2 mmol) sintetizada en la etapa 47-4.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,32-1,46 (2H, m), 1,48-1,61 (2H, m), 1,57 (3H, s), 1,88-1,97 (1H, m), 2,07-2,20 (4H, m), 2,11 (4H, s), 2,15 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,82 (6H, s), 3,10-3,23 (1H, m), 4,42 (2H, s), 6,11 (1H, s), 6,71 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 468 (M+H)⁺.

Este compuesto se resolvió en cada enantiómero en las siguientes condiciones:

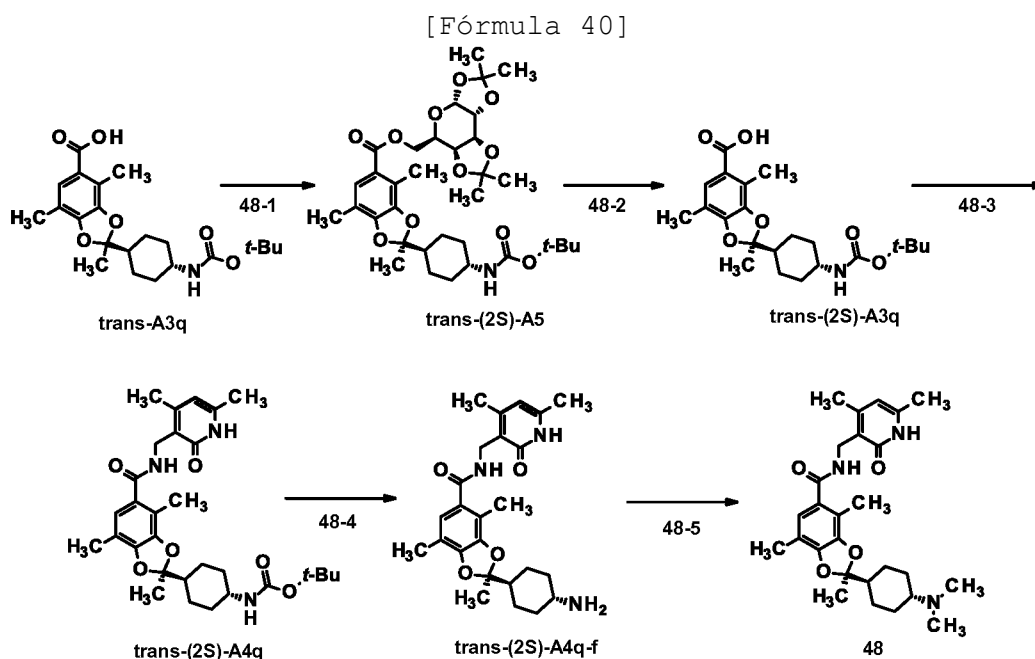
Columna: Daicel CHIRALCEL OZ-3 DI 4,6 mm x L 150 mm
Disolvente de elusión: n-hexano:etanol:dietilamina = 60:40:0,04 (V/V)
Caudal: 1,00 ml/min
Temperatura: 35 °C

Primer pico: 4,5 min (rotación específica [α]_D²⁰ = +15,6 (C = 1,0, cloroformo))

Segundo pico: 6,2 min (rotación específica [α]_D²⁰ = -15,6 (C = 1,0, cloroformo))

Ejemplo 48

(2S)-2-[trans-4-(Dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (48)



(Etapa 48-1)

5 (2S)-2-[trans-4-(*tert*-Butoxicarbonilamino)ciclohexil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de [(3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametil-5,5a,8a,8b-tetrahidro-3aH-di[1,3]dioxolo[4,5-a:5',4'-d]piran-5-il]metilo (trans-(2S)-A5)

10 El compuesto del título (61,5 g, 94,9 mmol, rendimiento del 80 %) se obtuvo mediante esterificación en las mismas condiciones que en la etapa 1-3 usando el compuesto (trans-A3q) (48,0 g, 118 mmol) sintetizado en la etapa 47-2 y 1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranososa (46,2 g, 178 mmol). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,02-1,15 (2H, m), 1,25-1,37 (2H, m), 1,33 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,48 (3H, s), 1,52 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,73-1,83 (1H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,32-3,47 (1H, m), 4,14-4,19 (1H, m), 4,29-4,41 (4H, m), 4,42-4,48 (1H, m), 4,62-4,67 (1H, m), 5,56 (1H, J = 5,1 Hz), 7,39 (1H, s).

Este compuesto se resolvió en cada diastereómero en las siguientes condiciones:

15 Columna: Daicel CHIRALPAK ID, DI 4,6 mm x L 250 mm
 Disolvente de elución: n-hexano:2-propanol = 70:30 (V/V)
 Caudal: 1,00 ml/min
 Temperatura: 40 °C
 Primer pico: 7,1 min (rotación específica $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -63,1$ (C = 1,0, cloroformo))
 Segundo pico: 9,0 min (rotación específica $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10,6$ (C = 1,0, cloroformo))

20 Las siguientes etapas se realizaron usando el segundo pico separado usando una columna preparativa quiral. (Etapa 48-2)

Ácido (2S)-2-[trans-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (trans-(2S)-A3q)

25 El compuesto del título (3,86 g, 9,51 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando el compuesto (trans-(2S)-A5) (segundo pico, 6,16 g, 9,51 mmol) sintetizado en la etapa 48-1.

(Etapa 48-3)

N-[trans-4-[(2S)-5-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo (trans-(2S)-A4q)

30 El compuesto del título (4,73 g, 8,76 mmol, rendimiento del 92 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando el compuesto (trans-(2S)-A3q) (3,86 g, 9,51 mmol) sintetizado en la etapa 48-2.
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,01-1,13 (2H, m), 1,20-1,35 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,54 (3H, s), 1,70-1,80 (1H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,23 (6H, s), 2,37 (3H, s), 3,30-3,45 (1H, m), 4,37 (1H, d, J = 7,9), 4,50 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,94 (1H, s), 6,71 (1H, s), 7,08 (1H, t, J = 6,1 Hz), 11,86 (1H, s a).
 EM (IEN) m/z: 540 (M+H) $^+$.

(Etapa 48-4)

(2S)-2-(trans-4-Aminociclohexil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (trans-(2S)-A4q-f)

- 5 El compuesto del título (4,09 g, 8,76 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando el compuesto (trans-(2S)-A4q) (4,73 g, 8,76 mmol) sintetizado en la etapa 48-3.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,01-1,15 (2H, m), 1,18-1,31 (2H, m), 1,54 (3H, s), 1,71-1,81 (1H, m), 1,85-1,94 (4H, m), 2,10 (3H, s), 2,24 (6H, s), 2,37 (3H, s), 2,57-2,66 (1H, m), 3,71 (2H, s), 4,51 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,94 (1H, s), 6,71 (1H, s), 7,08-7,14 (1H, m).
 EM (IEN) m/z: 440 (M+H)⁺.

10 (Etapa 48-5)

(2S)-2-[trans-4-(Dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (48)

- 15 El compuesto del título (3,03 g, 6,48 mmol, rendimiento del 74 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando el compuesto (trans-(2S)-A4q-f) (4,11 g, 8,82 mmol) sintetizado en la etapa 48-4.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,05-1,22 (4H, m), 1,53 (3H, s), 1,70-1,90 (5H, m), 2,02-2,10 (1H, m), 2,07 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,13 (6H, s), 2,17 (3H, s), 4,22 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,85 (1H, s), 6,66 (1H, s), 7,88 (1H, t, J = 5,5 Hz), 11,48 (1H, s a).
 EM (IEN) m/z: 468 (M+H)⁺.

Rotación específica [α]_D²⁰ = +15,6 (C = 1,0, cloroformo)

- 20 Este compuesto coincidió con el compuesto del primer pico obtenido en las condiciones de resolución usando una columna quiral descrita en el Ejemplo 47.

Ejemplo 49

2-[(2S,5R)-5-(Dimetilamino)tetrahidropiran-2-il]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (49)

25 (Etapa 49-1)

2-[(2S,5R)-5-(*terc*-Butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-il]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo

- 30 El compuesto del título (0,154 g, 0,365 mmol, rendimiento del 37 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 13-1 usando el compuesto (A1d) (0,196 g, 1,00 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 4 y N-[(3R,6S)-6-etinitetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo (0,338 g, 1,50 mmol) sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2007105154.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,21-1,34 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,51-1,62 (1H, m), 1,66 (3H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 2,09-2,18 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,99-3,08 (1H, m), 3,41-3,49 (1H, m), 3,52-3,70 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,14-4,28 (1H, m), 7,38 (1H, s).

(Etapa 49-2)

35 Ácido 2-[(2S,5R)-5-(*terc*-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-il]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

- 40 El compuesto del título (0,147 g, 0,365 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando 2-[(2S,5R)-5-(*terc*-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-il]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (0,154 g, 0,365 mmol) sintetizado en la etapa 49-1.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,24-1,35 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,51-1,63 (1H, m), 1,67 (3H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 2,09-2,18 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,99-3,09 (1H, m), 3,42-3,50 (1H, m), 3,51-3,76 (1H, m), 4,13-4,30 (1H, m), 7,52 (1H, s).
 EM (APCI) m/z: 406 (M-H)⁻.

(Etapa 49-3)

45 N-[(3R,6S)-6-[5-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-2-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo

- 50 El compuesto del título (0,190 g, 0,351 mmol, rendimiento del 96 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando ácido 2-[(2S,5R)-5-(*terc*-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-il]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (0,147 g, 0,365 mmol) sintetizado en la etapa 49-2.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,20-1,32 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,49-1,61 (1H, m), 1,63 (3H, s), 1,77-1,87 (1H, m), 2,08-2,16 (1H, m), 2,12 (3H, s), 2,24 (6H, s), 2,38 (3H, s), 2,98-3,07 (1H, m), 3,39-3,46 (1H, m), 3,53-3,70 (1H, m), 4,13-4,21 (1H, m), 4,22-4,30 (1H, m), 4,50 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,94 (1H, s), 6,73 (1H, s), 7,07 (1H, t, J = 5,5 Hz), 11,49 (1H,

s a).

EM (APCI) m/z: 542 (M+H)⁺.

(Etapa 49-4)

5 2-[(2S,5R)-5-Aminotetrahidropiran-2-il]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

El compuesto del título (0,143 g, 0,324 mmol, rendimiento del 92 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando N-[(3R,6S)-6-[5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-2-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo (0,190 g, 0,351 mmol) sintetizado en la etapa 49-3.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,14-1,28 (1H, m), 1,43-1,58 (1H, m), 1,64 (3H, s), 1,74-1,83 (1H, m), 2,01-2,10 (1H, m), 2,12 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,78-2,90 (1H, m), 2,94-3,07 (1H, m), 3,39-3,46 (1H, m), 4,00-4,08 (1H, m), 4,50 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,94 (1H, s), 6,73 (1H, s), 7,07 (1H, t, J = 5,5 Hz), 11,80 (1H, s a).

EM (APCI) m/z: 442 (M+H)⁺.

(Etapa 49-5)

15 2-[(2S,5R)-5-(Dimetilamino)tetrahidropiran-2-il]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (49)

El compuesto del título (0,128 g, 0,273 mmol, rendimiento del 84 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando 2-[(2S,5R)-5-aminotetrahidropiran-2-il]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (0,143 g, 0,324 mmol) sintetizada en la etapa 49-4.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,26-1,46 (2H, m), 1,56 (3H, s), 1,68-1,80 (1H, m), 1,90-2,01 (1H, m), 2,07 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,14 (6H, s), 2,17 (3H, s), 3,16 (1H, t, J = 10,3 Hz), 3,44 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,99-4,08 (1H, m), 4,22 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,67 (1H, s), 7,89 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,7 (1H, s a).

EM (APCI) m/z: 470 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

25 2-[trans-4-(Dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoxi-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (50)

(Etapa 50-1)

2-[trans-4-(*terc*-Butoxicarbonilamino)ciclohexil]-7-metoxi-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo

El compuesto del título (0,043 g, 0,098 mmol, rendimiento del 27 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 13-1 usando el compuesto (A1e) (0,077 g, 0,364 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 5 y N-(trans-4-etinilciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,122 g, 0,547 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 13.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,04-1,13 (2H, m), 1,30-1,39 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,60 (3H, s), 1,79-1,89 (1H, m), 1,95-1,98 (2H, m), 2,01-2,09 (2H, m), 2,37 (3H, s), 3,30-3,45 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,37 (1H, s a), 7,21 (1H, s).

(Etapa 50-2)

Ácido 2-[trans-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-7-metoxi-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

35 El compuesto del título (0,042 g, 0,098 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando 2-[trans-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-7-metoxi-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (0,043 g, 0,098 mmol) sintetizado en la etapa 50-1.

(Etapa 50-3)

40 N-[trans-4-[5-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-7-metoxi-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título (0,044 g, 0,079 mmol, rendimiento del 80 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando ácido 2-[trans-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-7-metoxi-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (0,042 g, 0,098 mmol) sintetizado en la etapa 50-2.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,03-1,18 (2H, m), 1,28-1,37 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,56 (3H, s), 1,72-1,82 (1H, m), 1,90-1,97 (2H, m), 2,01-2,09 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,30-3,45 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,39 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,52 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,96 (1H, s), 6,63 (1H, s), 7,16 (1H, t, J = 6,1 Hz), 12,36 (1H, s a).

EM (APCI) m/z: 556 (M+H)⁺.

(Etapa 50-4)

50 2-(trans-4-Aminociclohexil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoxi-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

El compuesto del título (0,033 g, 0,072 mmol, rendimiento del 86 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando N-[trans-4-[5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-7-metoxi-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (0,044 g, 0,079 mmol) sintetizado en la etapa 50-3.

(Etapa 50-5)

- 5 2-[trans-4-(Dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoxi-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (50)

El compuesto del título (0,018 g, 0,037 mmol, rendimiento del 51 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando 2-(trans-4-aminociclohexil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoxi-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (0,033 g, 0,072 mmol) sintetizada en la etapa 50-4.

- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,18-1,31 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,76-1,82 (1H, m), 1,92-2,01 (4H, m), 2,11-2,16 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,27 (6H, s), 2,38 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,51 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,94 (1H, s), 6,62 (1H, s), 7,11 (1H, t, J = 6,1 Hz), 11,47 (1H, s a). EM (APCI) m/z: 484 (M+H)⁺.

Ejemplo 51

- 15 4,7-Dicloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-2-(1-metil-4-piperidil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (51)

(Etapa 51-1)

4-(4,7-Dicloro-5-metoxicarbonil-2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 20 El compuesto del título (2,81 g, 6,30 mmol, rendimiento del 83 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-1 usando el compuesto (E2) (1,80 g, 7,59 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 6 y 4-etinilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,38 g, 11,4 mmol) sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2008156739.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,36-1,44 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,71 (3H, s), 1,81-1,87 (2H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,62-2,73 (2H, m), 3,90 (3H, s), 4,15-4,30 (2H, m), 7,52 (1H, s).

(Etapa 51-2)

- 25 Ácido 2-(1-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidil)-4,7-dicloro-2-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

El compuesto del título (2,72 g, 6,29 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando 4-(4,7-dicloro-5-metoxicarbonil-2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,81 g, 6,30 mmol) sintetizado en la etapa 51-1.

(Etapa 51-3)

- 30 4-[4,7-Dicloro-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2-metil-1,3-benzodioxol-2-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título (2,78 g, 4,91 mmol, rendimiento del 78 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando ácido 2-(1-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidil)-4,7-dicloro-2-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (2,72 g, 6,29 mmol) sintetizado en la etapa 51-2.

- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,33-1,45 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,67 (3H, s), 1,78-1,85 (2H, m), 1,97-2,06 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,59-2,71 (2H, m), 4,09-4,35 (2H, m), 4,53 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,96 (1H, s), 7,19 (1H, s), 7,53-7,61 (1H, m).
EM (APCI) m/z: 566 (M+H)⁺.

(Etapa 51-4)

- 40 4,7-Dicloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-2-(4-piperidil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

El compuesto del título (2,13 g, 4,57 mmol, rendimiento del 93 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando 4-(4,7-dicloro-5-metoxicarbonil-2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,78 g, 4,91 mmol) sintetizado en la etapa 51-3. EM (APCI) m/z: 466 (M+H)⁺.

(Etapa 51-5)

- 45 4,7-Dicloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-2-(1-metil-4-piperidil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (51)

El compuesto del título (1,04 g, 2,17 mmol, rendimiento del 96 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando 4,7-dicloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-2-(4-piperidil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (1,05 g, 2,25 mmol) sintetizada en la etapa 51-4.

- 50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,30-1,43 (2H, m), 1,66-1,72 (2H, m), 1,68 (3H, s), 1,75-1,83 (2H, m), 1,84-1,93 (1H,

m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,76-2,84 (2H, m), 4,23 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,95 (1H, s), 8,32 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,50 (1H, s).
EM (APCI) m/z: 480 (M+H)⁺.

Ejemplo 52

- 5 4,7-Dicloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-(1-etil-4-piperidil)-2-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (52)

El compuesto del título (0,757 g, 1,53 mmol, rendimiento del 68 %) se obtuvo en forma de etilo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando 4,7-dicloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-2-(4-piperidil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (1,05 g, 2,25 mmol) sintetizada en la etapa 51-4 y acetaldehído (1,48 g, 33,8 mmol).

- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,97 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,28-1,42 (2H, m), 1,68 (3H, s), 1,68-1,74 (2H, m), 1,73-1,86 (2H, m), 1,87-1,96 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,22-2,32 (2H, m), 2,88-2,96 (2H, m), 4,23 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,86 (1H, s), 6,95 (1H, s), 8,32 (1H, t, J = 5,5 Hz), 11,50 (1H, s).
EM (APCI) m/z: 494 (M+H)⁺.

- 15 Ejemplo 53

4,7-Dicloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (53)

(Etapa 53-1)

2-[trans-4-(*tert*-Butoxicarbonilamino)ciclohexil]-4,7-dicloro-2-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo

- 20 El compuesto del título (0,918 g, 1,92 mmol, rendimiento del 68 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 13-1 usando el compuesto (E2) (0,721 g, 2,83 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 6 y N-(trans-4-etinil-ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,950 g, 4,25 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 13.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,04-1,18 (2H, m), 1,27-1,40 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,68 (3H, s), 1,82-2,02 (3H, m), 2,03-2,14 (2H, m), 3,32-3,48 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,37 (1H, s a), 7,51 (1H, s).

- 25 (Etapa 53-2)

Ácido 2-[trans-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-4,7-dicloro-2-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

El compuesto del título (0,194 g, 0,413 mmol, rendimiento del 92 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando 2-[trans-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-4,7-dicloro-2-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (0,215 g, 0,450 mmol) sintetizado en la etapa 53-1.

- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,06-1,20 (2H, m), 1,28-1,43 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,70 (3H, s), 1,84-2,02 (3H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 3,34-3,50 (1H, m), 4,40 (1H, s a), 7,67 (1H, s).
EM (APCI) m/z: 444 (M-H)⁻.

(Etapa 53-3)

N-[trans-4-[4,7-dicloro-5-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2-metil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo

- 35 El compuesto del título (0,225 g, 0,384 mmol, rendimiento del 95 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando ácido 2-[trans-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-4,7-dicloro-2-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (0,190 g, 0,405 mmol) sintetizado en la etapa 53-2.

- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,02-1,16 (2H, m), 1,24-1,38 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,65 (3H, s), 1,79-1,98 (3H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,32-3,46 (1H, m), 4,38 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,52 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,95 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,55 (1H, d, J = 6,0 Hz), 11,7 (1H, s a).
EM (APCI) m/z: 580 (M+H)⁺.

(Etapa 53-4)

2-(trans-4-Aminociclohexil)-4,7-dicloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-1,3-benzo-dioxol-5-carboxamida

- 45 El compuesto del título (0,182 g, 0,378 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando N-[trans-4-[4,7-dicloro-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2-metil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo (0,221 g, 0,378 mmol) sintetizado en la etapa 53-3.

- 50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,03-1,18 (2H, m), 1,21-1,36 (2H, m), 1,66 (3H, s), 1,80-1,98 (5H, m), 2,26 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,59-2,70 (1H, m), 3,71 (2H, s), 4,52 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,94 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,54 (1H, t, J = 6,1 Hz).
EM (APCI) m/z: 480 (M+H)⁺.

(Etapa 53-5)

4,7-Dicloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (53)

5 El compuesto del título (0,088 g, 0,173 mmol, rendimiento del 46 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando 2-(trans-4-aminociclohexil)-4,7-dicloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (0,182 g, 0,378 mmol) sintetizada en la etapa 53-4.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,15-1,33 (4H, m), 1,66 (3H, s), 1,79-1,89 (1H, m), 1,91-2,04 (4H, m), 2,09-2,20 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,27 (6H, s), 2,37 (3H, s), 4,53 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,95 (1H, s), 7,17-7,19 (1H, m), 7,55 (1H, t, J = 5,6 Hz), 11,87 (1H, s a).

10 EM (APCI) m/z: 508 (M+H)⁺.

Ejemplo 54

4,7-Dicloro-2-[(2S,5R)-5-(dimetilamino)tetrahidropiran-2-il]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (54)

(Etapa 54-1)

15 2-[(2S,5R)-5-(*tert*-Butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-il]-4,7-dicloro-2-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo

El compuesto del título (0,496 g, 1,07 mmol, rendimiento del 70 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 13-1 usando el compuesto (E2) (0,500 g, 1,54 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 6 y N-[(3R,6S)-6-etinitetrahidropiran-3-il]carbamato de *tert*-butilo (0,520 g, 2,31 mmol) sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2007105154.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,22-1,36 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,64-1,75 (1H, m), 1,75 (3H, s), 1,82-1,95 (1H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 2,99-3,08 (1H, m), 3,48-3,55 (1H, m), 3,56-3,74 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,10-4,17 (1H, m), 4,25 (1H, s a), 7,52 (1H, s).

(Etapa 54-2)

Ácido 2-[(2S,5R)-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-il]-4,7-dicloro-2-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

25 El compuesto del título (0,481 g, 1,07 mmol, rendimiento del 100 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando 2-[(2S,5R)-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-il]-4,7-dicloro-2-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (0,496 g, 1,07 mmol) sintetizado en la etapa 54-1.

EM (IEN) m/z: 446 (M-H)⁻.

(Etapa 54-3)

30 N-[(3R,6S)-6-[4,7-Dicloro-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2-metil-1,3-benzodioxol-2-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título (0,336 g, 0,569 mmol, rendimiento del 53 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando ácido 2-[(2S,5R)-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-il]-4,7-dicloro-2-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (0,481 g, 1,07 mmol) sintetizado en la etapa 54-2.

35 EM (IEN) m/z: 582 (M+H)⁺.

(Etapa 54-4)

2-[(2S,5R)-5-Aminotetrahidropiran-2-il]-4,7-dicloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

40 El compuesto del título (0,176 g, 0,364 mmol, rendimiento del 64 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando N-[(3R,6S)-6-[4,7-dicloro-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2-metil-1,3-benzodioxol-2-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *tert*-butilo (0,332 g, 0,569 mmol) sintetizado en la Etapa 54-3.

EM (IEN) m/z: 482 (M+H)⁺.

(Etapa 54-5)

45 4,7-Dicloro-2-[(2S,5R)-5-(dimetilamino)tetrahidropiran-2-il]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (54)

El compuesto del título (0,036 g, 0,070 mmol, rendimiento del 19 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando 2-[(2S,5R)-5-aminotetrahidropiran-2-il]-4,7-dicloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (0,176 g, 0,345 mmol) sintetizada en la etapa 54-4.

50 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,70 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,35 (3H, s), 4,43 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,61 (1H, s), 6,98 (1H, s).

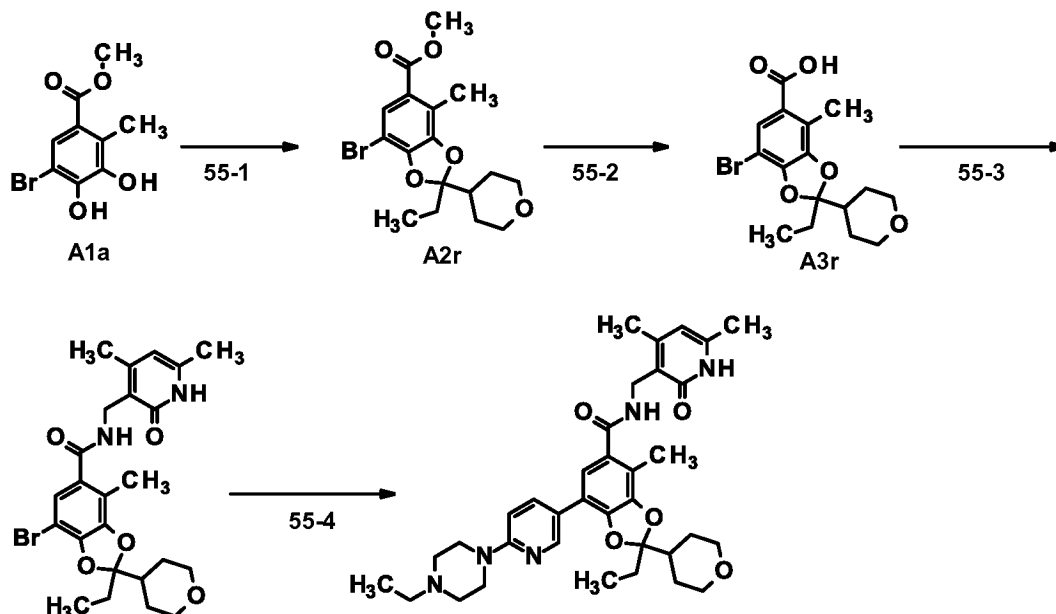
EM (IEN) m/z: 510 (M+H)⁺.

Ejemplo 55

N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-etil-7-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-3-piridil]-4-metil-2-(tetrahidropiran-4-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (55)

5

[Fórmula 41]



(Etapa 55-1)

7-Bromo-2-etil-4-metil-2-(tetrahidropiran-4-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (A2r)

El compuesto (A1a) (2,50 g, 9,58 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 se disolvió en tolueno (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno. A la solución, se añadieron 1-tetrahidropiran-4-ilpropan-1-ona (2,15 g, 14,4 mmol) y montmorillonita K10, polvo (5,00 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas mientras se retiraba agua usando un aparato Dean-Stark. El material insoluble se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10) para obtener el compuesto del título (0,179 mg, 0,463 mmol, rendimiento del 4,8 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,98 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,59-1,69 (4H, m), 1,98 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,08-2,19 (1H, m), 2,39 (3H, s), 3,33-3,35 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,00-4,06 (2H, m), 7,66 (1H, s).

(Etapa 55-2)

Ácido 7-bromo-2-etil-4-metil-2-(tetrahidropiran-4-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (A3r)

El compuesto del título (0,122 g, 0,330 mmol, rendimiento del 75 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-2 usando el compuesto (A2r) (170 mg, 0,441 mmol) sintetizado en la etapa 55-1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,61-1,76 (4H, m), 2,00 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,09-2,20 (1H, m), 2,43 (3H, s), 3,32-3,43 (2H, m), 4,01-4,06 (2H, m), 7,81 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 369, 371 (M-H)⁻.

(Etapa 55-3)

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-etil-4-metil-2-(tetrahidropiran-4-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (55p)

El compuesto del título (0,120 g, 0,238 mmol, rendimiento del 72 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 1-3 usando el compuesto (A3r) (0,122 g, 0,330 mmol) sintetizado en la etapa 55-2.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,57-1,65 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,95 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,05-2,14 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,30-3,43 (2H, m), 3,98-4,07 (2H, m), 4,49 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,95 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,18 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 505, 507 (M+H)⁺.

(Etapa 55-4)

N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-etil-7-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-3-piridil]-4-metil-2-(tetrahidropiran-4-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (55)

5 El compuesto (55p) (0,110 g, 0,218 mmol) sintetizado en la etapa 55-3 se disolvió en 1,4-dioxano (4,4 ml) y agua (1,1 ml). A la solución, se añadieron éster de pinacol del ácido 6-(4-etil-piperazin-1-il)piridin-3-borónico (0,083 g, 0,261 mmol), fosfato potásico (0,139 g, 0,653 mmol) y un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (1:1) (0,027 g, 0,033 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción, la solución de reacción se filtró a través de celite y se añadió acetato de etilo al filtrado. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina saturada, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:metanol = 100:0 → 95:5) para obtener el compuesto del título (0,040 g, 0,064 mmol, rendimiento del 30 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,17 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,52-1,62 (2H, m), 1,68-1,71 (2H, m), 2,00 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,17-2,22 (1H, m), 2,24 (6H, s), 2,37 (3H, s), 2,52-2,60 (2H, m), 2,63-2,71 (4H, m), 3,35-3,42 (2H, m), 3,60 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,60-3,75 (2H, m), 3,92-3,98 (2H, m), 4,45 (2H, s), 6,11 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,08 (1H, s), 7,92 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,7 Hz).

15 EM (IEN) m/z: 616 (M+H)⁺.

Ejemplo 56

N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-3-piridil]-2,4-dimetil-2-(tetrahidropiran-4-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (56)

20 El compuesto del título (0,154 g, 0,256 mmol, rendimiento del 84 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 55-4 usando el compuesto (2) (0,150 g, 0,305 mmol) sintetizado en la etapa 2-3.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,60 (3H, s), 1,62-1,70 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,15-2,20 (6H, m), 2,36 (2H, c, J = 7,0), 2,41-2,48 (4H, m), 3,24-3,33 (2H, m), 3,48-3,55 (4H, m), 3,85-3,93 (2H, m), 4,26 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,04 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,11 (1H, t, J = 4,9 Hz), 8,48 (1H, s), 11,48 (1H, s).

25 EM (IEN) m/z: 602 (M+H)⁺.

Ejemplo 57

N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-3-piridil]-2,4-dimetil-2-(tetrahidrofurano-3-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (57)

30 El compuesto del título (0,130 g, 0,256 mmol, rendimiento del 82 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 55-4 usando el compuesto (1) (0,150 g, 0,314 mmol) sintetizado en la etapa 1-3.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,62 (3H, s), 1,76-1,87 (1H, m), 1,94-2,05 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,15-2,20 (6H, m), 2,31-2,40 (2H, m), 2,40-2,48 (4H, m), 2,88-2,98 (1H, m), 3,46-3,56 (4H, m), 3,59-3,68 (2H, m), 3,71-3,84 (2H, m), 4,26 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,91 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,05 (1H, s), 7,84 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,13 (1H, t, J = 4,9 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,48 (1H, s).

35 EM (IEN) m/z: 588 (M+H)⁺.

Ejemplo 58

7-(Ciclopenten-1-il)-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (58)

40 El compuesto del título (0,156 g, 0,300 mmol, rendimiento del 64 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 55-4 usando el compuesto (14) (0,250 g, 0,470 mmol) sintetizado en el Ejemplo 14 y éster de pinacol del ácido ciclopenten-1-ilborónico (0,137 g, 0,704 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,20-1,34 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,79-1,87 (1H, m), 1,92-2,03 (6H, m), 2,18 (3H, s), 2,22-2,31 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,29 (6H, s), 2,36 (3H, s), 2,47-2,61 (2H, m), 2,66-2,70 (2H, m), 4,43 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,34 (1H, m), 6,83 (1H, s).

45 EM (IEN) m/z: 520 (M+H)⁺.

Ejemplo 59

2-[trans-4-(Dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-fenil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (59)

50 El compuesto del título (0,059 g, 0,112 mmol, rendimiento del 29,7 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 55-4 usando el compuesto (61) (0,200 g, 0,376 mmol) sintetizado en el Ejemplo 14 y ácido fenilborónico (0,069 g, 0,563 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,22-1,36 (4H, m), 1,61 (3H, s), 1,82-1,92 (1H, m), 1,95-2,07 (4H, m), 2,22-2,31 (1H, m), 2,23 (6H, s), 2,29 (6H, s), 2,37 (3H, s), 4,45 (2H, s), 6,11 (1H, s), 7,12 (1H, s), 7,27-7,31 (1H, m), 7,36-7,43 (2H, m), 7,65-7,70 (2H, m).

55

EM (IEN) m/z: 530 (M+H)⁺.

Ejemplo 60

7-(Ciclohexen-1-il)-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (60)

- 5 El compuesto del título (0,116 g, 0,218 mmol, rendimiento del 46 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 55-4 usando el compuesto (14) (0,250 g, 0,470 mmol) sintetizado en el Ejemplo 14 y éster de pinacol del ácido ciclohexeno-1-borónico (0,147 g, 0,704 mmol).
 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,21-1,32 (4H, m), 1,56 (3H, s), 1,61-1,68 (2H, m), 1,71-1,77 (2H, m), 1,79-1,85 (1H, m), 1,99 (4H, m), 2,17 (3H, s), 2,17-2,20 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,24-2,27 (1H, m), 2,29 (6H, s), 2,34-2,39 (1H, m), 2,36 (3H, s), 4,43 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,22-6,26 (1H, m), 6,82 (1H, s).
 10 EM (IEN) m/z: 534 (M+H)⁺.

Ejemplo 61

2-[trans-4-(Dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-3-piridil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (61)

- 15 El compuesto del título (0,195 g, 0,303 mmol, rendimiento del 22 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 55-4 usando el compuesto (14) (0,750 g, 1,41 mmol) sintetizado en el Ejemplo 14.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,11-1,28 (5H, m), 1,58 (3H, s), 1,76-1,93 (4H, m), 2,04-2,09 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,13 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,36 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,42-2,46 (4H, m), 3,49-3,55 (4H, m), 4,25 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,92 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,03 (1H, s), 7,84 (1H, dd, J = 9,1, 2,4 Hz), 8,10 (1H, t, J = 4,9 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,48 (1H, s).
 20 EM (APCI) m/z: 643 (M+H)⁺.

Ejemplo 62

7-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (62)

- 25 El compuesto del título (0,106 g, 0,198 mmol, rendimiento del 42 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 55-4 usando el compuesto (14) (0,250 g, 0,470 mmol) sintetizado en el Ejemplo 14 y éster de pinacol del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (0,148 g, 0,704 mmol).
 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,20-1,33 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,78-1,88 (1H, m), 1,94-2,05 (4H, m), 2,19 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,24 (1H, s), 2,29 (6H, s), 2,36 (3H, s), 2,45-2,51 (2H, m), 3,88 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,28-4,26 (2H, m), 4,43 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,34-6,38 (1H, m), 6,87 (1H, s).
 30 EM (IEN) m/z: 536 (M+H)⁺.

Ejemplo 63

2-[trans-4-(Dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-[6-(morfolinometil)-3-piridil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (63)

- 35 El compuesto del título (0,024 g, 0,039 mmol, rendimiento del 2,7 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 55-4 usando el compuesto (14) (0,750 g, 1,41 mmol) sintetizado en el Ejemplo 14 y ácido [6-(morfolinometil)-3-piridil]borónico (0,375 g, 1,69 mmol).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,11-1,24 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,77-1,97 (5H, m), 2,05-2,20 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,14 (6H, s), 2,18 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,40-2,46 (4H, m), 3,57-3,66 (6H, m), 4,26 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 7,12 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,15 (1H, t, J = 4,9 Hz), 8,83 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,48 (1H, s).
 40 EM (APCI) m/z: 630 (M+H)⁺.

Ejemplo 64

2-[trans-4-(Dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-(3-piridil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (64)

- 45 El compuesto del título (0,014 g, 0,026 mmol, rendimiento del 9,9 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 55-4 usando el compuesto (14) (0,140 g, 0,263 mmol) sintetizado en el Ejemplo 14 y ácido piridin-3-borónico (0,048 g, 0,394 mmol).
 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,23-1,38 (4H, m), 1,64 (3H, s), 1,86-1,95 (1H, m), 1,97-2,09 (4H, m), 2,24 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,33 (6H, s), 2,33-2,36 (1H, m), 2,37 (3H, s), 4,46 (2H, s), 6,11 (1H, s), 6,61 (1H, s), 7,19 (1H, s), 7,48-7,52 (1H, m), 8,14-8,18 (1H, m), 8,45-8,47 (1H, m), 8,89-8,91 (1H, m).
 50 EM (IEN) m/z: 531 (M+H)⁺.

Ejemplo 65

Clorhidrato de 2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-(1-metilpirazol-4-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (65)

El compuesto del título (0,107 g, 0,187 mmol, rendimiento del 50 %) se obtuvo en forma de un sólido (monoclorhidrato) a través de la misma reacción que en la etapa 55-4 usando el compuesto (14) (0,200 g, 0,376 mmol) sintetizado en el Ejemplo 14 y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H pirazol (0,156 g, 0,751 mmol), seguido de conversión en el clorhidrato con ácido clorhídrico 4 M en acetato de etilo.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,37-1,59 (4H, m), 1,66 (3H, s), 1,97-2,04 (1H, m), 2,09-2,20 (4H, m), 2,20 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,83 (6H, s), 3,16-3,27 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,46 (2H, s), 6,20 (1H, s), 7,17 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,98 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 534 (M+H)⁺.

Ejemplo 66

2-[trans-4-(Dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-vinil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (66)

El compuesto del título (0,171 g, 0,357 mmol, rendimiento del 95 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 55-4 usando el compuesto (14) (0,200 g, 0,376 mmol) sintetizado en el Ejemplo 14 y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,087 g, 0,563 mmol).

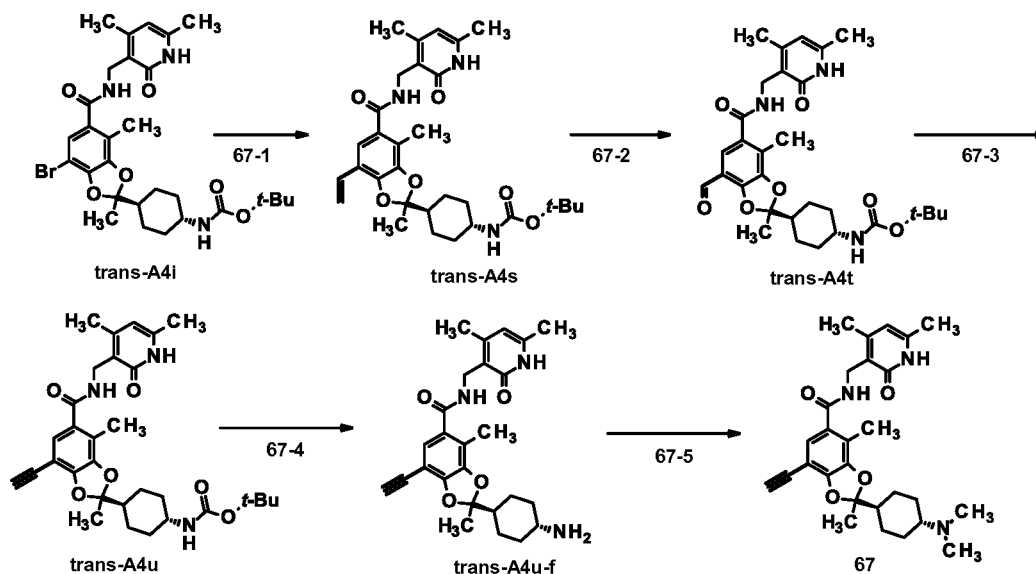
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,21-1,35 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 1,95-2,04 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,22-2,28 (1H, m), 2,29 (6H, s), 2,36 (3H, s), 4,43 (2H, s), 5,30 (1H, d, J = 12,1 Hz), 5,85 (1H, d, J = 17,6 Hz), 6,11 (1H, s), 6,58 (1H, dd, J = 17,6, 12,1 Hz), 6,90 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 480 (M+H)⁺.

Ejemplo 67

2-[trans-4-(Dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-etinil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (67)

[Fórmula 42]



(Etapa 67-1)

N-[trans-4-[5-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-7-vinil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (trans-A4s)

El compuesto del título (0,352 g, 0,638 mmol, rendimiento del 97 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo 66 usando el compuesto (trans-A4i) (0,400 g, 0,662 mmol) sintetizado en la etapa 13-3.

EM (IEN) m/z: 552 (M+H)⁺.

(Etapa 67-2)

N-[trans-4-[5-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-7-formil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-

ii)ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (trans-A4t)

El compuesto (trans-A4s) (0,352 g, 0,638 mmol) sintetizado en la etapa 67-1 se disolvió en tetrahidrofurano (6,0 ml) y agua (3,0 ml). A la solución, se añadieron óxido de osmio microencapsulado (contenido: aproximadamente 10 %) (0,008 g, 0,032 mmol) y peryodato sódico (0,273 g, 1,28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Tras la finalización de la reacción, el material insoluble se retiró por filtración y se añadió una solución acuosa saturada de nitrito sódico al filtrado, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 77:23) para obtener el compuesto del título (0,205 g, 0,369 mmol, rendimiento del 58 %).

5
10
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,04-1,15 (2H, m), 1,27-1,37 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,63 (3H, s), 1,79-1,89 (1H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,32-3,44 (1H, m), 4,40 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,51 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,96 (1H, s), 7,27-7,30 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,31 (1H, s), 10,02 (1H, s), 11,87 (1H, s a).
EM (IEN) m/z: 554 (M+H)⁺.

(Etapa 67-3)

15 N-[trans-4-[5-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-7-etinil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (trans-A4u)

El compuesto (trans-A4s) (0,200 g, 0,361 mmol) sintetizado en la etapa 67-2 se disolvió en metanol (6 ml). A la solución, se añadió carbonato potásico (0,100 g, 0,379 mmol) y se añadió gradualmente, gota a gota, una solución de (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (0,073 g, 0,379 mmol) en metanol (6 ml) en refrigeración con hielo. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,154 g, 0,279 mmol, rendimiento del 77 %).

20
25
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,01-1,15 (2H, m), 1,24-1,37 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,59 (3H, s), 1,73-1,85 (1H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,37 (3H, s), 3,17 (1H, s), 3,32-3,45 (1H, m), 4,38 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,49 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,96 (1H, s), 6,97 (1H, s), 7,25 (1H, t, J = 6,1 Hz), 11,90 (1H, s a).
EM (IEN) m/z: 550 (M+H)⁺.

(Etapa 67-4)

30 2-(trans-4-Aminociclohexil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-etinil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (trans-(2S)-A4u-f)

El compuesto del título (0,123 g, 0,273 mmol, rendimiento del 98 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-4 usando el compuesto (trans-A4u) (0,154 g, 0,279 mmol) sintetizado en la etapa 67-3.
EM (IEN) m/z: 450 (M+H)⁺.

(Etapa 67-5)

35 2-[trans-4-(Dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-etinil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (67)

El compuesto del título (0,053 g, 0,111 mmol, rendimiento del 41 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 3-5 usando el compuesto (trans-A4u-f) (0,123 g, 0,273 mmol) sintetizado en la etapa 67-4.

40
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,22-1,38 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 1,88-2,12 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,24-2,29 (1H, m), 2,30 (6H, s), 2,35 (3H, s), 3,62 (1H, s), 4,41 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,90 (1H, s).
EM (IEN) m/z: 478 (M+H)⁺.

Ejemplo 68

7-Ciclopropil-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (68)

45 El compuesto del título (0,007 g, 0,014 mmol, rendimiento del 3,7 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 55-4 usando el compuesto (14) (0,200 g, 0,376 mmol) sintetizado en el Ejemplo 14 y ácido ciclopropilborónico (0,048 g, 0,563 mmol).

50
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 0,73-0,77 (2H, m), 0,84-0,89 (2H, m), 1,24-1,32 (4H, m), 1,55 (3H, s), 1,77-1,84 (2H, m), 1,95-2,05 (4H, m), 2,14 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,32-2,35 (1H, m), 2,33 (6H, s), 2,35 (3H, s), 4,41 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,51 (1H, s).
EM (IEN) m/z: 494 (M+H)⁺.

Ejemplo 69

2-[trans-4-(Dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-piridil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (69)

El compuesto del título (0,256 g, 0,408 mmol, rendimiento del 29 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 55-4 usando el compuesto (14) (0,750 g, 1,41 mmol) sintetizado en el Ejemplo 14 y 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]piperazina (0,513 g, 1,69 mmol).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,10-1,25 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,78-1,95 (5H, m), 2,01-2,09 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,14 (6H, s), 2,18 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,35-2,45 (4H, m), 3,48-3,54 (4H, m), 4,26 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,97 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,05 (1H, s), 7,15 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 4,9 Hz), 8,16 (1H, d, J = 5,5 Hz), 11,47 (1H, s). EM (APCI) m/z: 629 (M+H)⁺.

Ejemplo 70

10 Clorhidrato de 2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-tiazol-5-il-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (70)

El compuesto del título (0,015 g, 0,027 mmol, rendimiento del 9,4 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 55-4 usando el compuesto (14) (0,150 g, 0,282 mmol) sintetizado en el Ejemplo 14 y éster de pinacol del ácido tiazol-5-borónico (0,089 g, 0,423 mmol).

15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,35-1,52 (2H, m), 1,52-1,65 (2H, m), 1,73 (3H, s), 2,05-2,25 (5H, m), 2,30 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,62 (3H, s), 2,83 (6H, s), 3,18-3,30 (1H, m), 4,59 (2H, s), 6,99 (1H, s), 7,56 (1H, s), 8,67 (1H, s), 9,73 (1H, s). EM (IEN) m/z: 537 (M+H)⁺.

Ejemplo 71

2-[trans-4-(Dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (71)

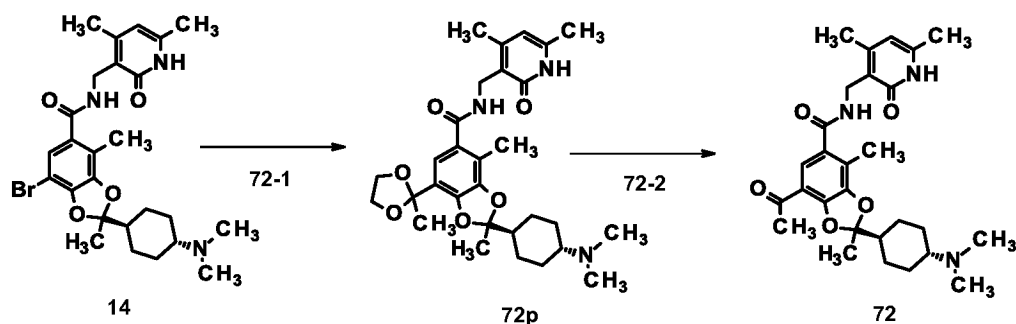
20 El compuesto del título (0,144 g, 0,263 mmol, rendimiento del 70 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 55-4 usando el compuesto (14) (0,200 g, 0,376 mmol) sintetizado en el Ejemplo 14 y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina (0,126 g, 0,563 mmol).

25 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,19-1,33 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,79-1,86 (1H, m), 1,94-2,05 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,20-2,30 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,29 (6H, s), 2,35 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,57-2,61 (2H, m), 2,67-2,71 (2H, m), 3,11-3,14 (2H, m), 4,43 (2H, s), 6,29-6,32 (1H, m), 6,60 (1H, s), 6,87 (1H, s). EM (IEN) m/z: 549 (M+H)⁺.

Ejemplo 72

Clorhidrato de 7-acetil-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (72)

30 [Fórmula 43]



(Etapa 72-1)

2-[trans-4-(Dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (72p)

35 A una solución del compuesto (14) (500 mg, 0,939 mmol) sintetizado en el Ejemplo 14 en etilenglicol (4 ml), se añadieron acetato de paladio (0,011 g, 0,047 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,039 g, 0,094 mmol), monovinil éter de etilenglicol (0,165 g, 1,88 mmol) y trietilamina (0,143 g, 1,41 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a 110 °C durante 3 horas en un aparato de reacción de microondas. Tras la finalización de la reacción, se le añadió acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 → 81:19) para obtener el compuesto del título (0,104 g, 0,192 mmol, rendimiento del 21 %). EM (IEN) m/z: 540 (M+H)⁺.

40

(Etapa 72-2)

Clorhidrato de 7-acetil-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (72)

5 El compuesto (72p) (0,104 g, 0,192 mmol) sintetizado en la etapa 72-1 se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml). A la solución, se añadió ácido clorhídrico 1 M (0,404 ml, 0,404 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Tras la finalización de la reacción, la solución de reacción se neutralizó y se volvió débilmente alcalina con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la fase orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y después el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo. A la solución, se añadió

10 una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (0,050 ml), y el sólido depositado se filtró para obtener el compuesto del título (0,085 g, 0,160 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un monoclóridato.
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,37-1,57 (4H, m), 1,69 (3H, s), 2,00-2,07 (1H, m), 2,10-2,19 (4H, m), 2,25 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,84 (6H, s), 3,18-3,28 (1H, m), 4,47 (2H, s), 6,32 (1H, s), 7,41 (1H, s).
EM (IEN) m/z: 496 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 73

Clorhidrato de 2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-3-piridil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (73)

20 El compuesto del título (0,062 g, 0,086 mmol, rendimiento del 32 %) se obtuvo en forma de un diclorhidrato a través de la misma reacción que en la etapa 55-4 usando el compuesto (17) (0,145 g, 0,265 mmol) sintetizado en el Ejemplo 17, seguido de conversión en el clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 4 M en acetato de etilo (0,060 ml).
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,17 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,22 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,34-1,51 (4H, m), 1,63 (3H, s), 1,90-1,99 (1H, m), 2,05-2,15 (4H, m), 2,23 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,54 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,62-2,68 (4H, m), 2,66 (6H, s), 2,73 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,89-2,95 (1H, m), 3,56-3,63 (4H, m), 4,48 (2H, s), 6,13 (1H, s), 6,62 (1H, s), 6,86 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,09 (1H, s), 7,89 (1H, dd, J = 9,1, 2,4 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,4 Hz).
25 EM (IEN) m/z: 657 (M+H)⁺.

Ejemplo 74

2-[trans-4-(Dimetilamino)ciclohexil]-7-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-3-piridil]-2,4-dimetil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (74)

30 El compuesto del título (0,090 g, 0,134 mmol, rendimiento del 37 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 55-4 usando el compuesto (18) (0,205 g, 0,366 mmol) sintetizado en el Ejemplo 18.
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,15 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,24-1,34 (4H, m), 1,60-1,68 (2H, m), 1,62 (3H, s), 1,83-1,91 (1H, m), 1,97-2,07 (4H, m), 2,20-2,28 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,28 (6H, s), 2,50 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,57-2,63 (4H, m), 2,67-2,72 (2H, m), 3,57-3,62 (4H, m), 4,48 (2H, s), 6,11 (1H, s), 6,52 (1H, s), 6,87 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,07 (1H, s), 7,89 (1H, dd, J = 9,1, 2,4 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,4 Hz).
35 EM (IEN) m/z: 671 (M+H)⁺.

Ejemplo 75

Clorhidrato de 2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-(1-metilpirazol-4-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (75)

40 El compuesto del título (0,052 g, 0,090 mmol, rendimiento del 25 %) se obtuvo en forma de un monoclóridato a través de la misma reacción que en la etapa 55-4 usando el compuesto (17) (0,200 g, 0,366 mmol) sintetizado en el Ejemplo 17 y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H pirazol (0,089 g, 0,423 mmol), seguido de conversión en el clorhidrato mediante la adición de ácido clorhídrico 4 M en acetato de etilo (0,041 ml).
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,37-1,59 (4H, m), 1,66 (3H, s), 1,97-2,04 (1H, m), 2,10-2,18 (4H, m), 2,20 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,74 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,83 (6H, s), 3,15-3,25 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,46 (2H, s),
45 6,18 (1H, s), 7,16 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,97 (1H, s).
EM (IEN) m/z: 548 (M+H)⁺.

Ejemplo 76

2-[trans-4-(Dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-etil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (76)

50 El compuesto del título (0,054 g, 0,111 mmol, rendimiento del 36 %) se obtuvo a través de la misma reacción de hidrogenación que en el Ejemplo 23 usando el compuesto (66) (150 mg, 0,313 mmol) sintetizado en el Ejemplo 66.
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,16 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,20-1,35 (4H, m), 1,55 (3H, s), 1,75-1,85 (1H, m), 1,94-2,06 (4H, m), 2,16 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,27-2,32 (1H, m), 2,31 (6H, s), 2,36 (3H, s), 2,51 (2H, m), 4,42 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,71 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 482 (M+H)⁺.

Ejemplo 77

(2R)-N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-3-piridil]-2,4-dimetil-2-(morfolinometil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (77)

- 5 El compuesto del título (11,2 g, 18,1 mmol, rendimiento del 70 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en la etapa 55-4 usando el compuesto (45) (13,2 g, 26,0 mmol) sintetizado en la etapa 45-4.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,68 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,18 (3H, s), 5,67 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,41-2,47 (4H, m), 2,49-2,55 (4H, m), 2,75 (2H, s), 3,43-3,48 (4H, m), 3,48-3,54 (4H, m), 4,26 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,05 (1H, s), 7,82 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 8,12 (1H, t, J = 4,9 Hz),
 10 8,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,48 (1H, s a).
 EM (IEN) m/z: 617 (M+H)⁺.

Rotación específica [α]_D²⁰ = -38,9 (C = 1,0, cloroformo)

Ejemplo 78

- 15 Clorhidrato de (2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (78)

- Al compuesto (35) (0,205 g, 0,420 mmol) sintetizado en el Ejemplo 35, se añadieron acetona (8,12 ml) y una solución acuosa 5,88 mol/l de ácido clorhídrico (0,071 ml, 0,420 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a 40 °C durante aproximadamente 20 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 0,5 horas, y después el sólido depositado se recogió por filtración. Después, el sólido se secó durante una noche a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (0,218 g, tasa de recuperación: 99 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,16-1,31 (2H, m), 1,38-1,53 (2H, m), 1,62 (3H, s), 1,87-1,99 (3H, m), 2,02-2,11 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,65 (3H, s), 2,66 (3H, s), 3,08-3,19 (1H, m), 4,22 (2H, d, J = 4,8 Hz), 5,86 (1H, s), 6,86 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 4,8 Hz), 10,31 (1H, s a), 11,48 (1H, s).
 25 Análisis elemental; Anal. calc. para C₂₆H₃₄ClN₃O₄HCl: C, 59,54; H, 6,73; N, 8,01; Cl, 13,52. Encontrado: C, 55,73; H, 7,01; N, 7,52; Cl, 12,36.

Ejemplo 79

Ácido metanosulfónico de (2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (79)

- 30 Al compuesto (35) (0,205 g, 0,420 mmol) sintetizado en el Ejemplo 35, se añadieron acetona (8,14 ml) y una solución acuosa 5,93 mol/l de ácido metanosulfónico (0,071 ml, 0,420 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a 40 °C durante aproximadamente 20 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 0,5 horas, y después el sólido depositado se recogió por filtración. Después, el sólido se secó durante una noche a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (0,240 g, tasa de recuperación: 99 %).
 35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,17-1,31 (2H, m), 1,37-1,52 (2H, m), 1,62 (3H, s), 1,88-2,07 (5H, m), 2,09-2,14 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,72 (3H, s), 3,41 (1H, s), 4,22 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,84-5,87 (1H, m), 6,87 (1H, s a), 8,14 (1H, t, J = 5,4 Hz), 9,36 (1H, s a), 11,48 (1H, s).
 Análisis elemental; Anal. calc. para C₂₆H₃₄ClN₃O₄CH₄O₃S: C, 55,52; H, 6,56; N, 7,19; Cl, 6,07; S, 5,49. Encontrado: C, 54,11; H, 6,65; N, 7,00; Cl, 5,86; S, 5,40.

Ejemplo 80

- 40 p-Toluenosulfonato de (2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (80)

- Al compuesto (35) (0,202 g, 0,414 mmol) sintetizado en el Ejemplo 35, se añadieron acetona (7,97 ml) y una solución acuosa 4,00 mol/l de ácido p-toluenosulfónico (0,103 ml, 0,414 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a 40 °C durante aproximadamente 20 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 0,5 horas, y después el sólido depositado se recogió por filtración. Después, el sólido se secó durante una noche a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (0,256 g, tasa de recuperación: 99 %).
 45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,15-1,32 (2H, m), 1,36-1,50 (2H, m), 1,62 (3H, s), 1,88-2,06 (5H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,71 (3H, s), 3,10-3,22 (1H, m), 4,22 (2H, d, J = 5,0 Hz), 5,86 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,11 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,14 (1H, t, J = 5,0 Hz), 9,31 (1H, s a), 11,48 (1H, s).
 50 Análisis elemental; Anal. calc. para C₂₆H₃₄ClN₃O₄C₇H₈O₃S: C, 60,03; H, 6,41; N, 6,36; Cl, 5,37; S, 4,86. Encontrado: C, 58,81; H, 6,48; N, 6,21; Cl, 5,32; S, 4,85.

Ejemplo 81

Hemifumarato de (2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (81)

Al compuesto (35) (0,200 g, 0,411 mmol) sintetizado en el Ejemplo 35, se añadieron ácido fumárico (0,024 g, 0,205 mmol) y acetato de etilo (8,01 ml) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a 40 °C durante aproximadamente 20 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 0,5 horas, y después el sólido depositado se recogió por filtración. Después, el sólido se secó durante una noche a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (0,222 g, tasa de recuperación: 99 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,10-1,34 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,80-1,96 (5H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,33 (6H, s), 2,41-2,50 (2H, m), 4,22 (2H, d, J = 5,1 Hz), 5,85 (1H, s), 6,45 (1H, s), 6,85 (1H, s), 8,13 (1H, t, J = 5,1 Hz), 11,48 (1H, s).

Análisis elemental; Anal. calc. para C₂₆H₃₄ClN₃O₄·1/2C₄H₄O₄: C, 61,59; H, 6,64; N, 7,70; Cl, 6,49. Encontrado: C, 59,64; H, 6,75; N, 7,46; Cl, 6,24.

Ejemplo 82

Hemi-L-tartrato de (2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (82)

Al compuesto (35) (0,202 g, 0,414 mmol) sintetizado en el Ejemplo 35, se añadieron ácido L-tartárico (0,031 g, 0,208 mmol) y acetona (8,09 ml) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a 40 °C durante aproximadamente 20 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 0,5 horas, y después el sólido depositado se recogió por filtración. Después, el sólido se secó durante una noche a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (0,233 mg, tasa de recuperación: 99 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,10-1,37 (4H, m), 1,61 (3H, s), 1,81-1,98 (5H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,39 (6H, s), 2,52-2,63 (1H, m), 3,86 (1H, s), 4,22 (2H, d, J = 4,8 Hz), 5,85 (1H, s), 6,85 (1H, s), 8,13 (1H, t, J = 4,8 Hz), 11,48 (1H, s a).

Análisis elemental; Anal. calc. para C₂₆H₃₄ClN₃O₄·1/2C₄H₆O₆: C, 59,73; H, 6,62; N, 7,46; Cl, 6,30. Encontrado: C, 57,71; H, 6,77; N, 7,14; Cl, 6,06.

Ejemplo 83

Fosfato de (2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (83)

Al compuesto (35) (0,205 g, 0,421 mmol) sintetizado en el Ejemplo 35, se añadieron acetona (8,11 ml) y una solución acuosa 4,01 mol/l de ácido fosfórico (0,105 ml, 0,421 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a 40 °C durante aproximadamente 20 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 0,5 horas, y después el sólido depositado se recogió por filtración. Después, el sólido se secó durante una noche a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (0,244 g, tasa de recuperación: 99 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,11-1,38 (4H, m), 1,61 (3H, s), 1,81-2,00 (5H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,39 (6H, s), 2,53-2,65 (1H, m), 4,21 (2H, d, J = 4,8 Hz), 5,86 (1H, s), 6,85 (1H, s), 8,13 (1H, t, J = 4,8 Hz). Análisis elemental;

Anal. calc. para C₂₆H₃₄ClN₃O₄·H₃PO₄: C, 53,29; H, 6,36; N, 7,17; Cl, 6,05; P, 5,29. Encontrado: C, 51,10; H, 6,45; N, 7,04; Cl, 5,90; P, 5,15.

Ejemplo 84

Sulfato de (2S)-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (84)

Al compuesto (48) (0,200 g, 0,428 mmol) sintetizado en el Ejemplo 48, se añadieron 1-propanol (2,00 ml) y una solución acuosa 5,79 mol/l de ácido sulfúrico (0,078 ml, 0,449 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a 40 °C durante aproximadamente 20 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 0,5 horas, y después el sólido depositado se recogió por filtración. Después, el sólido se secó durante una noche a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (0,182 g, tasa de recuperación: 75 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,15-1,30 (2H, m), 1,33-1,48 (2H, m), 1,55 (3H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 1,90-2,04 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,11 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,67 (6H, s), 3,00-3,14 (1H, m), 4,22 (2H, d, J = 5,0 Hz), 5,86 (1H, s), 6,68 (1H, s), 7,87 (1H, t, J = 5,0 Hz), 9,51 (1H, s a). Análisis elemental; Anal. calc. para C₂₇H₃₇N₃O₄H₂SO₄: C, 57,32; H, 6,95; N, 7,43; S, 5,67. Encontrado: C, 55,75; H, 7,17; N, 7,10; S, 5,05.

Ejemplo 85

Metanosulfonato de (2S)-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (85)

Al compuesto (48) (0,202 g, 0,431 mmol) sintetizado en el Ejemplo 48, se añadieron acetona (2,02 ml) y una solución acuosa 5,93 mol/l de ácido metanosulfónico (0,076 ml, 0,451 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a 40 °C durante aproximadamente 20 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 0,5 horas, y después el sólido depositado se recogió por filtración. Después, el sólido se secó durante una noche a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (0,216 g, tasa de recuperación: 89 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,16-1,30 (2H, m), 1,35-1,50 (2H, m), 1,56 (3H, s), 1,80-1,91 (1H, m), 1,91-2,05 (4H, m), 2,08

(3H, s), 2,11 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,71 (3H, s), 3,09-3,21 (1H, m), 4,22 (2H, d, J = 5,1 Hz), 5,86 (1H, s), 6,68 (1H, s), 7,88 (1H, t, J = 5,1 Hz), 9,37 (1H, s a), 11,48 (1H, s).

Análisis elemental; Anal. calc. para $C_{27}H_{37}N_3O_4 \cdot CH_4O_3S$: C, 59,65; H, 7,33; N, 7,45; S, 5,69. Encontrado: C, 58,05, H, 7,32; N, 7,19; S, 5,54.

5 Ejemplo 86

Hemifumarato de (2S)-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (86)

Al compuesto (48) (0,202 g, 0,431 mmol) sintetizado en el Ejemplo 48, se añadieron ácido fumárico (0,027 mg, 0,233 mmol) y acetato de etilo (2,02 ml) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a 40 °C durante aproximadamente 20 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 0,5 horas, y después el sólido depositado se recogió por filtración. Después, el sólido se secó durante una noche a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (0,219 g, tasa de recuperación: 97 %).

10 RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 1,11-1,33 (4H, m), 1,54 (3H, s), 1,73-1,84 (1H, m), 1,85-1,96 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,34 (6H, s), 2,43-2,50 (1H, m), 4,22 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,85 (1H, s), 6,46 (1H, s), 6,67 (1H, s), 7,86 (1H, t, J = 5,2 Hz), 11,46 (1H, s).

15 Análisis elemental; Anal. calc. para $C_{27}H_{37}N_3O_4 \cdot 1/2C_4H_4O_4$: C, 66,26; H, 7,48; N, 7,99. Encontrado: C, 63,02, H, 7,62; N, 7,51. Ejemplo 87

Maleato de (2S)-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (87)

20 Al compuesto (48) (0,201 g, 0,430 mmol) sintetizado en el Ejemplo 48, se añadieron ácido maleico (0,053 g, 0,457 mmol) y acetato de etilo (2,01 ml) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a 40 °C durante aproximadamente 20 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 0,5 horas, y después el sólido depositado se recogió por filtración. Después, el sólido se secó durante una noche a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (0,210 g, tasa de recuperación: 84 %).

25 RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 1,15-1,31 (2H, m), 1,35-1,50 (2H, m), 1,56 (3H, s), 1,81-1,91 (1H, m), 1,91-2,05 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,11 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,71 (6H, s), 3,09-3,21 (1H, m), 4,22 (2H, d, J = 5,0 Hz), 5,86 (1H, s), 6,03 (2H, s), 6,69 (1H, s), 7,87 (1H, t, J = 5,0 Hz), 9,33 (1H, s a), 11,47 (1H, s a).

Análisis elemental; Anal. calc. para $C_{27}H_{37}N_3O_4 \cdot C_4H_4O_4$: C, 63,79; H, 7,08; N, 7,20. Encontrado: C, 62,09, H, 7,13; N, 6,99

30 Ejemplo 88

Hemisuccinato de (2S)-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (88)

Al compuesto (48) (0,201 g, 0,431 mmol) sintetizado en el Ejemplo 48, se añadieron ácido succínico (0,027 g, 0,229 mmol) y acetato de etilo (2,01 ml) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a 40 °C durante aproximadamente 20 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 0,5 horas, y después el sólido depositado se recogió por filtración. Después, el sólido se secó durante una noche a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (0,214 g, tasa de recuperación: 94 %).

35 RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 1,06-1,31 (4H, m), 1,54 (3H, s), 1,72-1,83 (1H, m), 1,83-1,94 (4H, m), 2,07 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,29 (6H, s), 2,32 (2H, s), 2,34-2,41 (1H, m), 4,22 (2H, d, J = 4,8 Hz), 5,85 (1H, s), 6,67 (1H, s), 7,86 (1H, t, J = 4,8 Hz), 11,47 (1H, s a).

40 Análisis elemental; Anal. calc. para $C_{27}H_{37}N_3O_4 \cdot 1/2C_4H_6O_4$: C, 66,13; H, 7,65; N, 7,98. Encontrado: C, 63,03, H, 7,78; N, 7,51.

[Ejemplo de prueba 1]

Evaluación de la actividad inhibidora de la metiltransferasa EZH1

45 25 μ l de cada una de las soluciones de reacción que contienen concentraciones variables de los compuestos de los Ejemplos 1 a 77 (Tris 50 mM (pH 8,8), $MgCl_2$ 5 mM, ditiotreitól 4 mM, 0,005 % de albúmina de suero bovino, 0,75 μ M de péptido biotina-H3, 8 ng/ μ l PRC2-EZH1, S-adenosil-L-metionina 1 μ M, adenosil-L-metionina 0,2 μ M, S-[metil- 3H]- (PerkinElmer, Inc., n.º NET155H), dimetilsulfóxido al 1 % y compuestos 25-0,0061 μ M) se añadieron a cada pocillo de Streptavidin FlashPlate HTS PLUS, 384 pocillos (PerkinElmer, Inc., n.º SMP410A001PK) y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, cada pocillo se lavó con 50 μ l de un tampón de lavado (Tris 50 mM (pH 7,6) y NaCl 150 mM) dos veces. Después, la radiactividad residual se midió usando TopCount NXT HTS (PerkinElmer, Inc., modelo C384V01). Sobre la base de la radiactividad residual medida, se midió el grado de inhibición enzimática por los compuestos de los Ejemplos 1 a 77 en cada concentración, y los datos obtenidos se analizaron con el software de análisis estadístico médico GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc.) para calcular los valores de CI50. El complejo PRC2-EZH1 se adquirió de Reaction Biology Corp. (n.º HMT-25-115). El péptido biotina-H3 se preparó mediante la síntesis de una secuencia de las posiciones 12 a 40 de la proteína histona H3 humana (GGKAPRKQLATKAARKSAPATGGVKKPHR), seguido de biotilación N-terminal.

[Ejemplo de prueba 2]

Evaluación de la actividad inhibidora de la metiltransferasa EZH2

25 µl de cada una de las soluciones de reacción que contienen concentraciones variables de los compuestos de los Ejemplos 1 a 77 (Tris 50 mM (pH 8,8), MgCl₂ 5 mM, ditiotreitolo 4 mM, 0,005 % de albúmina de suero bovino, 0,75 µM de péptido biotina-H3, 8 ng/ml de PRC2-EZH2, 1 µM de S-adenosil-L-metionina, adenosil-L-metionina 0,1 µM, S-[metil-³H]- (PerkinElmer, Inc., n.º NET155H), dimetilsulfóxido al 1 % y compuestos 25-0,0061 µM) se añadieron a cada pocillo de Streptavidin FlashPlate HTS PLUS, 384 pocillos (PerkinElmer, Inc., n.º SMP410A001PK) y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, cada pocillo se lavó con 50 µl de un tampón de lavado (Tris 50 mM (pH 7,6) y NaCl 150 mM) dos veces. Después, la radiactividad residual se midió usando TopCount NXT HTS (PerkinElmer, Inc., modelo C384V01). Sobre la base de la radiactividad residual medida, se midió el grado de la inhibición enzimática por los compuestos de los Ejemplos 1 a 77 en cada concentración, y los datos obtenidos se analizaron con el software de análisis estadístico médico GraphPad Prism para calcular los valores de CI₅₀. El complejo PRC2-EZH2 se preparó de acuerdo con el procedimiento de Cao R. y col. (Mol. Cell, 15, 57-67 (2004)).

[Ejemplo de prueba 3]

15 Evaluación de la actividad inhibitoria intracelular de H3K27me3

Las células HCT116 se inocularon a 1500 células/90 µl/pocillo en una placa de 96 pocillos (IWAKI, n.º 3860-096) y se cultivaron durante la noche a 37 °C. Las células HCT116 se obtuvieron de American Type Culture Collection (ATCC). Después, se añadieron 10 µl de cada una de las soluciones que contenían los compuestos de los Ejemplos 1 a 77 a cada pocillo y las células se cultivaron a 37 °C durante 3 días. El H3K27me3 intracelular se cuantificó usando el kit de detección celular AlphaLISA H3K27me3 (PerkinElmer, Inc., n.º AL722F). Las células cultivadas de esta manera en cada pocillo se lavaron con 100 µl de PBS. Se añadió al mismo tampón de lisis de histona celular diluido 6 veces con PBS a 80 µl/pocillo y la placa se incubó después a temperatura ambiente durante 15 minutos mientras se agitaba. Después, se añadió al mismo tampón de extracción de histona celular a 40 µl/pocillo y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos mientras se agitaba. Se transfirieron 10 µl de la solución de reacción de cada pocillo a cada pocillo de una placa de 384 pocillos (PerkinElmer, Inc., n.º 6008350). Se añadió al mismo una solución mixta de Perlas aceptoras AlphaLISA anti-H3K27me3/Anticuerpo biotinilado anti-Histona H3 (C-ter) a 3,3 µl/pocillo y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Después, Se añadieron perlas donadoras recubiertas con estreptavidina (SA) a 3,3 µl/pocillo y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos con la placa protegida de la luz. Las señales se midieron usando <EnVision 2104 Multilabel Reader (PerkinElmer, Inc.). El grado de inhibición de H3K27me3 por los compuestos de los Ejemplos 1 a 77 se midió en cada concentración y los datos obtenidos se analizaron con el software de análisis estadístico médico GraphPad Prism para calcular los valores de CI₅₀.

Los resultados de los Ejemplos de prueba 1 a 3 se muestran en las Tablas 1-1 y 1-2.

[Tabla 1-1]

Ejemplo	Ejemplo de prueba 1 EZH1 TS CI ₅₀ (µM)	Ejemplo de prueba 2 EZH2 TS CI ₅₀ (µM)	Ejemplo de prueba 3 inhibición de H3K27me3 (HCT116) CI ₅₀ (µM)	Ejemplo	Ejemplo de prueba 1 EZH1 TS CI ₅₀ (µM)	Ejemplo de prueba 2 EZH2 TS CI ₅₀ (µM)	Ejemplo de prueba 3 inhibición de H3K27me3 (HCT116) CI ₅₀ (µM)
1	0,14	0,024	0,029	2	0,052	0,022	0,009
3	0,66	0,03	0,026	4	0,13	0,025	0,0083

(continuación)

Ejemplo	Ejemplo de prueba 1 EZH1 TS CI ₅₀ (µM)	Ejemplo de prueba 2 EZH2 TS CI ₅₀ (µM)	Ejemplo de prueba 3 inhibición de H3K27me3 (HCT116) CI ₅₀ (µM)	Ejemplo	Ejemplo de prueba 1 EZH1 TS CI ₅₀ (µM)	Ejemplo de prueba 2 EZH2 TS CI ₅₀ (µM)	Ejemplo de prueba 3 inhibición de H3K27me3 (HCT116) CI ₅₀ (µM)
5	0,25	0,015	0,051	6	0,51	0,039	0,045
8	0,097	0,016	0,006	7	0,038	0,0036	0,0084
9	0,066	0,011	0,013	10	0,13	0,011	0,018
11	0,068	0,0091	0,0037	12	0,2	0,028	0,14
13	0,021	0,016	0,0059	14	0,021	0,024	0,00055
15	0,0074	0,01	0,00047	16	0,0094	0,012	0,0014
17	0,017	0,023	0,0012	18	0,019	0,023	0,0058
19	0,028	0,025	0,011	20	0,023	0,017	0,0028
21	0,06	0,018	0,01	22	0,088	0,014	0,0016

ES 2 774 900 T3

23	0,0041	0,0056	0,0028	24	0,14	0,012	0,019
25	0,11	0,012	0,045	26	0,19	0,023	0,037
27	0,023	0,022	0,0038	28	0,078	0,020	0,014
29	0,068	0,0094	0,016	30	0,18	0,021	0,016
31	0,11	0,018	0,009	32	0,03	0,017	0,0048
33	0,26	0,028	0,014	34	0,023	0,016	0,00062
35	0,0084	0,0025	0,00044	36	0,013	0,013	0,0016
37	0,028	0,019	0,0016	38	0,057	0,012	0,0028
39	0,04	0,014	0,0022	40	0,21	0,011	0,032
41	0,059	0,014	0,011	42	0,19	0,027	0,067
43	0,38	0,041	0,044	44	0,077	0,0079	0,014
45	0,11	0,0096	0,013	46	0,072	0,0067	0,0034

[Tabla 1-2]

Ejemplo	Ejemplo de prueba 1 EZH1 TS Cl ₅₀ (μM)	Ejemplo de prueba 2 EZH2 TS Cl ₅₀ (μM)	Ejemplo de prueba 3 inhibición de H3K27me3 (HCT116) Cl ₅₀ (μM)	Ejemplo	Ejemplo de prueba 1 EZH1 TS Cl ₅₀ (μM)	Ejemplo de prueba 2 EZH2 TS Cl ₅₀ (μM)	Ejemplo de prueba 3 inhibición de H3K27me3 (HCT116) Cl ₅₀ (μM)
47	0,022	0,010	0,0014	48	0,0089	0,0080	0,00048
49	0,092	0,018	0,0026	50	0,053	0,020	0,0071
51	0,39	0,035	0,042	52	0,37	0,029	0,037
53	0,026	0,013	0,00063	54	0,21	0,027	0,0038
55	0,053	0,028	0,011	56	0,068	0,023	0,0064
57	0,11	0,036	0,012	58	0,0044	0,01	0,0029
59	0,0057	0,0087	0,0018	60	0,0073	0,014	0,0037
61	0,008	0,021	0,01	62	0,011	0,0066	0,0055
63	0,017	0,022	0,013	64	0,022	0,014	0,0068
65	0,023	0,018	0,013	66	0,027	0,022	0,0017
67	0,017	0,019	0,0010	68	0,029	0,018	0,0016
69	0,032	0,024	0,029	70	0,038	0,026	0,0043
71	0,043	0,019	0,099	72	0,076	0,017	0,013
73	0,012	0,022	0,0061	74	0,013	0,029	0,023
75	0,021	0,026	0,011	76	0,02	0,012	0,00088
77	0,091	0,011	0,024				

[Ejemplo de prueba 4]

Evaluación de la actividad inhibidora del crecimiento celular

5 Las células se obtuvieron de ATCC (G401 (tumor rabdoide derivado de riñón humano), HepG2, LNCaP, LS180, MV4;11, NCI-H1563, NCI-H1703, NCI-H520, NCI-H522, NCI-N87, RS4;11 y THP-1), Deutsche Sammlung von

10 Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) (KARPAS-422 (EZH2 Y641N linfoma difuso de células B grandes mutantes humanas) y KOPN8) y Health Science Research Resource Bank (OVMANA). Los medios para el cultivo de cada línea celular utilizada fueron un medio EMEM suplementado con 10 % de FBS (LS180 y HepG2), un medio McCoy 5A suplementado con 10 % de FBS (G401 (línea de células tumorales rabdoideas deficientes en SNF5, una

15 subunidad del complejo SWI/SNF)), un medio RPMI1640 suplementado con 10 % de FBS (KOPN8, RS4;11, MV4;11, NCI-H1703, NCI-N87, NCI-H522, THP-1, LNCaP, OVMANA, NCI-H520 y NCI-H1563) y un medio RPMI1640 suplementado con 20 % de FBS (KARPAS-422). Durante el período de prueba, DMSO (concentración final: 0,1 %) o una solución del compuesto del Ejemplo 14 en DMSO (concentración final: 1 μM (concentración final de DMSO: 0,1 %) se añadió al medio y las células de cada línea se cultivaron a 37 °C bajo 5 % de CO₂. Las células cultivadas de cada

20 línea se inocularon en una placa de cultivo de 6 pocillos para cultivo celular y se subcultivaron durante un total de 10 días a 11 días mientras se realizaba el paso o la sustitución del medio a intervalos de 3 días a 4 días. Después, las células se inocularon en una placa de ensayo de 96 pocillos. El día de la inoculación en la placa de ensayo de 96 pocillos (fecha de inoculación) y 4 días o 5 días después (fecha de determinación del efecto), la reacción se llevó a cabo utilizando el reactivo de ensayo de viabilidad de células luminiscentes CellTiter-Glo (Promega Corp., n.º G7573) o el sistema de ensayo de luminiscencia ATPlite 1step (PerkinElmer, Inc., n.º 6016739) de acuerdo con el manual adjunto. Después, la intensidad de luminiscencia de cada pocillo se midió usando un lector de placas (EnVision, PerkinElmer, Inc.). El grado de la inhibición del crecimiento celular se calculó a partir de la intensidad de luminiscencia de un grupo suplementado con muestra (T_s) y un grupo suplementado con DMSO (C_s) medido en la fecha de inoculación y un grupo suplementado con muestra (T) y un grupo suplementado con DMSO (C) medido en la fecha de

25 determinación del efecto de acuerdo con la siguiente expresión:

$$\text{Grado de inhibición del crecimiento celular (\%)} = \{1 - (T - T_s) / (C - C_s)\} \times 100$$

Cuando el número de células en el grupo suplementado con muestra disminuye en la fecha de determinación en comparación con la fecha de inoculación ($T < T_s$), se calculó un efecto citocida de acuerdo con la siguiente expresión:

$$\text{Tasa citocida (\%)} = (T - T_s) / T_s \times (-100)$$

5 Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Tipo de cáncer	Línea celular	Grado de inhibición del crecimiento celular	Tasa citocida
Linfoma	KARPAS-422	>100 %	100 %
Tumor rabdoide	G401	>100 %	100 %
Leucemia	KOPN8	>100 %	99 %
Leucemia	RS4;11	>100 %	94 %
Leucemia	MV4;11	>100 %	88 %
Cáncer de pulmón	NCI-H1703	>100 %	49 %
Cáncer de estómago	NCI-N87	>100 %	15 %
Cáncer de pulmón	NCI-H522	>100 %	13 %
Leucemia	THP-1	>100 %	7 %
Cáncer de próstata	LNCaP	>100 %	6 %
Cáncer colorrectal	LS180	>100 %	6 %
Cáncer de ovario	OVMANA	95 %	-
Cáncer de pulmón	NCI-H520	80 %	-
Cáncer de hígado	HepG2	78 %	-
Cáncer de pulmón	NCI-H1563	56 %	-

[Ejemplo de prueba 5]

Evaluación de la actividad antitumoral contra el linfoma difuso de células B grandes mutantes EZH2 Y641N humano modelo de trasplante subcutáneo KARPAS-422

10 EZH2 Y641N linfoma humano difuso de células B grandes linfoma KARPAS-422 células fueron trasplantadas subcutáneamente en una cantidad de 2×10^7 células/cabeza hacia el abdomen derecho de ratones SCID hembra. Después de 30 días, los ratones se agruparon en función de sus volúmenes tumorales presuntos (eje mayor x eje menor x eje menor/2) y pesos corporales. Las células KARPAS-422 se obtuvieron de DSMZ. Los ratones SCID hembra se obtuvieron de Charles River Laboratories Japan Inc. Desde el día siguiente de la agrupación, el compuesto del

15 Ejemplo 14 o el compuesto del Ejemplo 34 se administraron por vía oral a una dosis establecida en 5, 25 o 200 mg/kg/día una vez al día durante 14 días consecutivos (QD x 14) como el programa de dosificación. El volumen del tumor de cada individuo se midió desde la fecha de agrupación hasta 45 días después (fecha de finalización de la prueba).

[Ejemplo de prueba 6]

20 Evaluación de la actividad antitumoral contra el modelo trasplantado subcutáneamente de tumor rabdoide G401 derivado de riñón humano mutante de delección SNF5

Las células G401 de tumor rabdoide derivado de riñón humano con delección SNF5 se trasplantaron subcutáneamente en una cantidad de 1×10^7 células/cabeza hacia el abdomen derecho de ratones BALB/c-nu/nu hembra. Después de 23 días, los ratones se agruparon en función de los volúmenes tumorales presuntos y los pesos corporales. Las células

25 G401 se obtuvieron de ATCC. Los ratones BALB/c-nu/nu hembra se obtuvieron de Charles River Laboratories Japan Inc. Desde el día siguiente de la agrupación, el compuesto del Ejemplo 14 o el compuesto del Ejemplo 34 se administró por vía oral a una dosis establecida a 50 o 200 mg/kg/día una vez al día durante 12 días consecutivos (QD x 12) como el programa de dosificación. El volumen del tumor de cada individuo se midió desde la fecha de agrupación hasta 36 días después (fecha de finalización de la prueba).

30 Se calcularon la actividad antitumoral contra los modelos de trasplante subcutáneo KARPAS-422 de linfoma de células B grandes difusas humanas mutantes EZH2 Y641N en el Ejemplo de prueba 5 y la actividad antitumoral contra los modelos de trasplante subcutáneo G401 de tumor rabdoide derivado de riñón humano en el Ejemplo de prueba 6 en sus respectivas fechas de finalización de la prueba de acuerdo con la siguiente expresión:

$$\text{Grado de inhibición del crecimiento tumoral (\%)} = (1 - TVCt / TVCc) \times 100$$

35 $TVC = (\text{Volumen tumoral de cada individuo en la fecha de finalización de la prueba}) - (\text{Volumen tumoral de cada individuo en la fecha de agrupación})$

TV Ct: TVC promedio del grupo de administración de fármacos
 TV Cc: TVC promedio del grupo de no administración

En cuanto a un grupo cuyo grado de inhibición del crecimiento tumoral superó el 100 % (indicado por > 100 %), el grado de la regresión tumoral se calculó de acuerdo con la siguiente expresión:

- 5 Grado de la regresión tumoral (%) = Valor promedio de (1 - (Volumen tumoral de cada individuo en la fecha de finalización de la prueba / Volumen tumoral de cada individuo en la fecha de agrupación) x 100

[Ejemplo de prueba 7]

Evaluación de la actividad antitumoral contra el modelo de cáncer colorrectal humano LS180 trasplantado subcutáneamente

- 10 Las células LS180 de cáncer colorrectal humano se trasplantaron subcutáneamente en una cantidad de 5×10^6 células/cabeza hacia el abdomen derecho de ratones SCID hembra. Después de 3 días, los ratones se agruparon en función de los volúmenes tumorales presuntos y los pesos corporales. Las células LS180 se obtuvieron de ATCC. Los ratones SCID hembra se obtuvieron de Charles River Laboratories Japan Inc. Desde el día siguiente de la agrupación, el compuesto del Ejemplo 34 se administró por vía oral a una dosis establecida a 50 o 200 mg/kg/día dos veces al día durante 13 días consecutivos (BID x 13) como el programa de dosificación. El volumen del tumor de cada individuo se midió desde la fecha de agrupación hasta 17 días después (fecha de finalización de la prueba).
- 15

[Ejemplo de prueba 8]

Evaluación de la actividad antitumoral contra el modelo de cáncer de estómago humano NCI-N87 trasplantado subcutáneamente

- 20 Las células NCI-N87 de cáncer de estómago humano se trasplantaron por vía subcutánea en una cantidad de 8×10^6 células/cabeza hacia el abdomen derecho de ratones BALB/c-nu/nu hembra. Después de 12 días, los ratones se agruparon en función de los volúmenes tumorales presuntos y los pesos corporales. Las células NCI-N87 se obtuvieron de ATCC. Los ratones BALB/c-nu/nu hembra se obtuvieron de Charles River Laboratories Japan Inc. Desde el día siguiente de la agrupación, el compuesto del Ejemplo 34 se administró por vía oral a una dosis establecida a 50 o 200 mg/kg/día una vez al día durante 28 días consecutivos (QD x 28) como el programa de dosificación. El volumen del tumor de cada individuo se midió desde la fecha de agrupación hasta 82 días después (fecha de finalización de la prueba).
- 25

- 30 La actividad antitumoral contra los modelos de cáncer colorrectal humano LS180 trasplantados subcutáneamente en el Ejemplo de prueba 7 y la actividad antitumoral contra los modelos de cáncer de estómago humano NCI-N87 trasplantados subcutáneamente en el Ejemplo de prueba 8 se calcularon en sus respectivas fechas de finalización de prueba de acuerdo con lo siguiente expresión:

$$\text{Grado de inhibición del crecimiento tumoral (\%)} = (1 - \text{TV Ct} / \text{TV Cc}) \times 100$$

$$\text{TVC} = (\text{Volumen tumoral de cada individuo en la fecha de finalización de la prueba}) - (\text{Volumen tumoral de cada individuo en la fecha de agrupación})$$

- 35 TV Ct: TVC promedio del grupo de administración de fármacos
 TV Cc: TVC promedio del grupo de no administración

Los resultados de los Ejemplos de prueba 5 a 8 se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

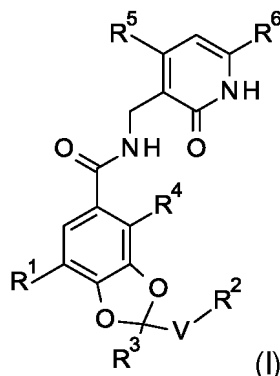
Tipo de cáncer	Línea celular	Dosis (mg/kg)	Horario de dosificación	Compuesto del Ejemplo 14		Compuesto del Ejemplo 34		Compuesto del Ejemplo 15		Compuesto del Ejemplo 35	
				Grado de inhibición del crecimiento tumoral	Grado de regresión tumoral	Grado de inhibición del crecimiento tumoral	Grado de regresión tumoral	Grado de inhibición del crecimiento tumoral	Grado de regresión tumoral	Grado de inhibición del crecimiento tumoral	Grado de regresión tumoral
Ejemplo de prueba 5 linfoma	KARPAS-422	5	QDX14	26 %	-	44 %	-	54 %	-	52 %	-
		25	QDX14	80 %	-	76 %	-	>100 %	27 %	>100 %	14 %
		200	QDX14	>100 %	50 %	>100 %	52 %	-	-	-	-
Ejemplo de prueba 6 tumor rabdoide	G401	50	QDX12	>100 %	19 %	>100 %	22 %	-	-	-	-
		200	QDX12	>100 %	29 %	>100 %	17 %	-	-	-	-
Ejemplo de prueba 7 cáncer colorrectal	LS180	50	BIDX13	-	-	8 %	-	-	-	-	-
		200	BIDX13	-	-	73 %	-	-	-	-	-
Ejemplo de prueba 8 cáncer de estómago	NCI-N87	50	QDX28	-	-	80 %	-	-	-	-	-
		200	QDX28	-	-	87 %	-	-	-	-	-

Aplicabilidad industrial

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un excelente efecto inhibidor sobre la actividad EZH1 y/o EZH2 y, como tal, es útil como fármaco terapéutico para los tumores.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



en la que

- 5 R¹ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆ que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo alquilcarbonilo C₁-C₆, un grupo alquelinilo C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆, un grupo cicloalquenilo C₃-C₆, un grupo fenilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, o un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente un enlace insaturado en una porción del anillo y que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, en el que el grupo fenilo, el grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros y el grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que tienen opcionalmente un enlace insaturado en una porción del anillo, tienen cada uno opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A descrito más adelante,
- V representa un enlace sencillo, un grupo alquileo C₁-C₆ o un grupo oxi-alquileo C₁-C₆,
- 10 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo biciclo-cicloalquilo C₅-C₈, un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, o un grupo de anillo espiro que contiene dos anillos espiro-condensados seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un anillo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y un anillo cicloalquilo C₃-C₆, en el que el grupo alquilo C₁-C₆, el grupo cicloalquilo C₃-C₆, el grupo biciclo-cicloalquilo C₅-C₈, el grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros y el grupo de anillo espiro tienen opcionalmente cada uno de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo C descrito más adelante,
- 15 R³ representa un grupo alquilo C₁-C₆,
- R⁴ representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno,
- 20 R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo alcoxi C₁-C₆,
- R⁶ representa un grupo alquilo C₁-C₆,
- el grupo A consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, en el que el grupo alquilo C₁-C₆, el grupo alcoxi C₁-C₆ y el grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros tienen opcionalmente cada uno de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo B descrito más adelante,
- 25 el grupo B consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y
- 30 el grupo C consiste en un grupo hidroxilo, un grupo formilo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilcarbonilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, -NR²⁰R²¹, un grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, un grupo dialquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ y un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, en el que R²⁰ y R²¹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo formilo o un grupo alquilo C₁-C₆.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que, en la fórmula (I),

R¹ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo

- 5 cicloalquilo C₃-C₆, un grupo alquelino C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆, un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno C₃-C₆, un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, o un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente un enlace insaturado en una porción del anillo y que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre.
- 10 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R¹ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo ciclopropilo, un grupo vinilo, un grupo acetileno, un grupo fenilo, un grupo ciclohexenilo, un grupo dihidropiraniilo o un grupo tiazolilo.
- 15 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R² representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆ o un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, en el que el grupo alquilo C₁-C₆, el grupo cicloalquilo C₃-C₆ y el grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros tienen cada uno opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, un grupo alquilamino C₁-C₆ y un grupo di-alquilamino C₁-C₆.
- 20 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que V representa un enlace sencillo o un grupo metileno, R² representa un grupo metilo, un grupo ciclohexilo, un grupo tetrahidropiraniilo o un grupo piperidilo, y R³ representa un grupo metilo, en el que el grupo ciclohexilo, el grupo tetrahidropiraniilo y el grupo piperidilo tienen cada uno un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo metilamino, un grupo dimetilamino y un grupo etilmetilamino.
- 25 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:
- 30 7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-(1-etil-4-piperidil)-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
7-bromo-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
(2R)-7-bromo-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
7-bromo-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
35 7-bromo-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
7-bromo-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-2,4-dimetil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-[trans-4-[N-etil(N-metil)amino]ciclohexil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
40 7-bromo-2-[[cis-4-(dimetilamino)ciclohexil]metil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
7-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[trans-4-(metilamino)ciclohexil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
45 7-cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
(2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
7-cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
50 7-cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
55 2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
(2S)-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
4,7-dicloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
60 7-(ciclopenten-1-il)-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,

- 2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-fenil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 7-(ciclohexen-1-il)-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 5 7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-vinil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 10 2-(trans-4-(dimetilamino)ciclohexil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-etil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 7-ciclopropil-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida y
 15 2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-etil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el siguiente grupo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

- 7-bromo-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 20 (2R)-7-bromo-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 7-cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 25 (2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 30 (2S)-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 4,7-dicloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida,
 2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida y
 35 2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-etil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es (2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

- 40 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es p-toluenosulfonato de (2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

- 45 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso como un inhibidor de la actividad enzimática EZH1 y/o EZH2.

- 50 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso como un agente terapéutico para tumores que es capaz de tratar el tumor inhibiendo la actividad enzimática EZH1 y/o EZH2.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso como un agente antitumoral.

- 55 15. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el tumor es linfoma, un tumor rabdoide, leucemia, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de ovario o cáncer de hígado.