

## Descripción

Título de la invención: DERIVADO DE 1,3-BENZODIOXOL

### Campo Técnico

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

### Antecedentes

Los cromosomas controlan dinámicamente la replicación o la  
10 transcripción de genes cambiando 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 las  
histonas (histonas H2A, H2B, H3, y H4).

15 En general, la trimetilación de lisina en la cuarta posición  
contada desde el N-terminal de la histona H3 (fH3K4me3)  
funciona para activar la transcripción, mientras que la  
trimetilación de la lisina en la posición 27 (H3K27me3)

funciona para suprimir la transcripción. Las modificaciones anterior y última se llevan a cabo por medio de un complejo Trithorax y complejo represivo Polycomb 2 (PRC2), respectivamente (Literatura No de Patentes 1 y 2).

5 El grupo de genes Polycomb fue identificado como un gen de control de la embriogénesis de *Drosophila* y también se conserva en los vertebrados (Literatura No de Patentes 3). En la *Drosophila*, el potenciador de la proteína zeste es una subunidad catalítica responsable de la modificación de metilación H3K27 de PRC2. Tanto EZH1 (potenciador de homólogo 10 1 de zeste (*Drosophila*)) como EZH2 (potenciador de homólogo 2 de zeste (*Drosophila*)) son homólogos mamíferos de la potenciador de zeste *Drosophila* (Literatura No de Patentes 4 y 5). Los dominios de actividad enzimática (dominios SET) de 15 EZH1 y EZH2 tienen una alta homología. En los seres humanos o los ratones, existen dos tipos de PRC2 (PRC2-EZH1 y PRC2-EZH2) que contienen EZH1 o EZH2 como una unidad catalítica (Literatura No de Patente 6 y 7).

En células madre embrionarias, EZH1 y EZH2 funcionan cooperativamente para participar en el mantenimiento de células madre embrionarias (Literatura No de Patentes 6).

EZH1 y EZH2 también actúan cooperativamente en la formación y  
5 mantenimiento de los folículos pilosos y la diferenciación de las células de Merkel, y se ha reportado que ambos también juegan un papel importante en el mantenimiento de las células madre hematopoyéticas (Literatura No de Patentes 8-12).

La sobreexpresión de EZH2 ha sido hasta la fecha reportada en  
10 muchos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de riñón y cáncer de cabeza y cuello, y el mal pronóstico en algunos de estos tipos de cáncer según los informes, se correlaciona con la  
15 sobreexpresión de EZH2 (Literatura No de Patentes 13 a 21).

Hay informes que indican que la eliminación de EZH2 de una línea celular derivada de un cáncer, inhibe el crecimiento celular (Literatura No de Patentes 13 y 22). Cuando EZH2 se

sobre expresa en una línea celular no de cáncer epitelial, los fenotipos característicos de cánceres aparecen, tales como la invasividad y el aumento de crecimiento de las células en un medio de agar blando (Literatura No de Patentes 5 14).

En el linfoma folicular o en el linfoma de centro folicular de tipo de células B de células B grandes difusas de, las mutaciones somáticas se han encontrado en la tirosina 641, alanina 677, y la alanina 687 (Y641F, Y641N, Y641S, Y641H, 10 Y641C, A677G, y A687V) de EZH2, y se ha reportado que estas mutaciones s hacen que EZH2 sea hiperactivo para aumentar significativamente los niveles intracelulares de modificación cd H3K27me3 (Literatura No de Patentes 23 a 26). Los compuestos que inhiben específicamente la actividad 15 enzimática de EZH2 inhiben, tanto *in vitro* como *in vivo* (modelos de xenoinjerto), el crecimiento de una línea celular de cáncer que tienen dicha mutación somática en EZH2 (Literatura No de Patentes 27 y 28).

Estos hechos sugieren que la eliminación 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.

5 Aunque se sabe mucho acerca de la transformación maligna de las células que contienen EZH2, aún queda mucho para ser analizado en la relación con EZH1 a la transformación maligna de las células. Sin embargo, recientemente se ha encontrado que la inhibición general de PRC2 suprime la progresión de la

10 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 (Literatura No de Patentes 29). Esto significa que la inhibición de PRC2-EZH2 por sí sola es insuficiente para la supresión de la leucemia mieloide aguda

15 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

Literatura No de Patentes

Literatura No de Patentes 1: Cell, 128, 735-745 (2007)

Literatura No de Patentes 2: Nat. Rev. Cancer, 10, 669-682  
(2010)

5 Literatura No de Patentes 3: Nat. Rev. Genet., 8, 9-22 (2007)

Literatura No de Patentes 4: EMBO J., 16, 3219-3232 (1997)

Literatura No de Patentes 5: Mamm. Genome., 10, 311-314  
(1999)

Literatura No de Patentes 6: Mol. Cell, 32, 491-502 (2008)

10 Literatura No de Patentes 7: Mol. Cell, 32, 503-518 (2008)

Literatura No de Patentes 8: Genes Dev., 25, 485-498 (2011)

Literatura No de Patentes 9: EMBO J., 32, 1990-2000 (2013)

Literatura No de Patentes 10: Blood, 118, 6553-6561 (2011)

Literatura No de Patentes 11: Cell Stem Cell, 11, 649-662

15 (2012)

Literatura No de Patentes 12: Cell Stem Cell, 14, 68-80  
(2014)

Literatura No de Patentes 13: Nature, 419, 624-629 (2002)

Literatura No de Patentes 14: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100,  
11606-11611 (2003)

Literatura No de Patentes 15: Asian Pac. J. Cancer Prev., 13,  
3173-3178 (2012)

5 Literatura No de Patentes 16: Clin. Cancer Res., 19, 6556-  
6565 (2013)

Literatura No de Patentes 17: Cancer Cell, 18, 185-197 (2010)

Literatura No de Patentes 18: Hum. Pathol., 41, 1205-1209  
(2010)

10 Literatura No de Patentes 19: BMC Cancer, 10, 524 (2010)

Literatura No de Patentes 20: Cancer, 118, 2858-2871 (2012)

Literatura No de Patentes 21: Mutat Res., 647, 21-29 (2008)

Literatura No de Patentes 22: Oncogene, 28, 843-853 (2009)

Literatura No de Patentes 23: Nat. Genet., 42, 181-185 (2010)

15 Literatura No de Patentes 24: FEBS Lett., 585, 3011-3014  
(2011)

Literatura No de Patentes 25: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 109,  
2989-2994 (2012)

Literatura No de Patentes 26: FEBS Lett., 586, 3448-3451  
(2012)

Literatura No de Patentes 27: Nature, 492, 108-112 (2012)

Literatura No de Patentes 28: Nat. Chem. Biol., 8, 890-896  
5 (2012)

Literatura No de Patentes 29: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 109,  
5028-5033 (2012)

Resumen de la Invención

Problema Técnico

10 Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo  
compuesto de bajo peso molecular que tiene una excelente  
actividad de EZH1 y / o EZH2 y exhibe un efecto antitumoral.

Solución al Problema

El compuesto de la presente invención tiene el efecto de  
15 inhibir la actividad de metiltransferasa tanto de EZH1 como  
de EZH2. Este compuesto tiene un efecto contra el cáncer en  
cánceres dependientes solo de EZH1, cánceres dependientes

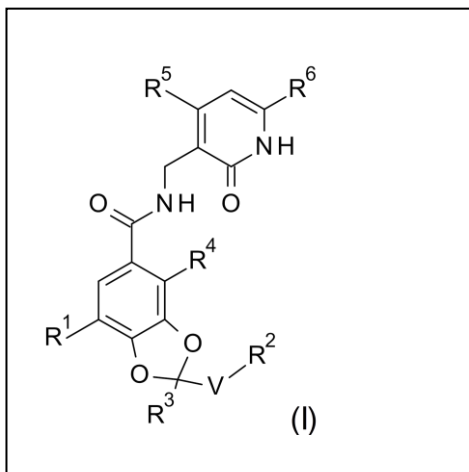
solo de EZH2, y cánceres dependientes tanto de EZH1 como de EZH2, y ofrece tratamiento de estos cánceres.

La presente invención se relaciona con los siguiente (1) a (16):

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

[Fórmula 1]

10



15

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo

fenilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que tiene, en el anillo, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre, o un  
5 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 independientemente seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre,  
10 en donde

El grupo fenilo, el grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembro, y el grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente un enlace insaturado en una porción del anillo, cada uno opcionalmente tiene de 1 a 3  
15 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo A descrito a continuación,

V representa un enlace sencillo, un grupo alquileo  $C_1-C_6$ , o un grupo alquileo oxi- $C_1-C_6$ ,

$R^2$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , un grupo cicloalquilo  $C_3-C_6$ , un grupo cicloalquilo biciclo- $C_5-C_8$ , un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos seleccionados  
5 independientemente del 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-fusionados independientemente seleccionado del grupo que consiste en un anillo heterocíclico alifático de 4 a 6  
10 miembros que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y un anillo cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en donde

El grupo alquilo  $C_1-C_6$ , el grupo cicloalquilo  $C_3-C_6$ , el grupo  
15 cicloalquilo biciclo- $C_5-C_8$ , el grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros, y el grupo de anillo espiro cada uno opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo C se describe a continuación,

$R^3$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_6$ ,

$R^4$  representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_6$   
que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno,

$R^5$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_6$  o un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ ,

5  $R^6$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_6$ ,

El grupo A consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo  
 $C_1-C_6$ , un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ , y un grupo heterocíclico  
alifático de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 o 2  
heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que  
10 consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un  
átomo de azufre

(En donde el grupo alquilo  $C_1-C_6$ , el grupo alcoxi  $C_1-C_6$ , y el  
grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros, cada uno  
opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados  
15 independientemente del grupo B que se describe a  
continuación),

El grupo B consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo  
 $C_1-C_6$ , y un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros

que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre, y

- 5 El grupo C consiste en un grupo hidroxilo, un grupo formilo, un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , un grupo alquilcarbonilo  $C_1-C_6$ , un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ , un grupo alquilsulfonilo  $C_1-C_6$ ,  $-NR^{20}R^{21}$ , un grupo alcoxi  $C_1-C_6$  - alquilo  $C_1-C_6$ , un grupo alquilamino di- $C_1-C_6$  - alquilo  $C_1-C_6$ , y un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6
- 10 miembros que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre

- (En donde  $R^{20}$  y  $R^{21}$  representan cada uno independientemente un
- 15 átomo de hidrógeno, un grupo formilo, o un grupo alquilo  $C_1-C_6$ ).

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

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un  
5 grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo  
cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo  
alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo fenilo, un grupo cicloalquenilo C<sub>3</sub>-  
C<sub>6</sub>, un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que  
tiene, en el anillo, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados  
10 independientemente del 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 alifático  
que tiene opcionalmente un enlace insaturado en una porción  
del anillo y que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos  
15 independientemente seleccionados del grupo que consiste en un  
átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de  
azufre .

(3) El compuesto de acuerdo con (1) o (2) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi,  
5 un grupo ciclopropilo grupo, un grupo vinilo, un grupo acetileno, un grupo fenilo, un grupo ciclohexenilo, un grupo dihidropiraniilo, o un grupo tiazolilo.

(4) El compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (3) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde  $R^2$   
10 representa un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , un grupo cicloalquilo  $C_3-C_6$ , o grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre, en donde

15 El grupo alquilo  $C_1-C_6$ , el grupo cicloalquilo  $C_3-C_6$ , y el grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros, cada uno opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo alquilamino di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

(5) El compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (4) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde

5 V representa un enlace sencillo o un grupo metileno,

R<sup>2</sup> representa un grupo metilo, un grupo ciclohexilo, un grupo tetrahidropiraniilo, o un grupo piperidilo, y

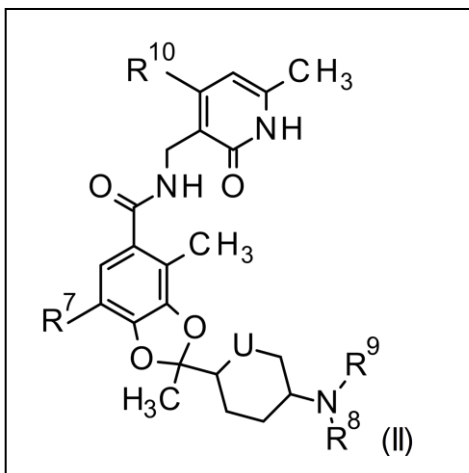
R<sup>3</sup> representa un grupo metilo, en donde

El grupo ciclohexilo, el grupo tetrahidropiraniilo, y el grupo  
10 piperidilo cada uno tiene un sustituyente seleccionado independientemente del 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 (I) o  
15 una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

[Fórmula 2]

5



En donde

$R^7$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, o un grupo ciclopropilo;

10  $R^8$  y  $R^9$  representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo etilo;

$R^{10}$  representa un grupo metilo, un grupo etilo, o un grupo metoxi; y

$U$  representa un átomo de oxígeno o  $CH_2$ .

15 (7) Cualquier compuesto seleccionado del grupo siguiente 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, -benzodioxol-  
5-carboxamida,

7-bromo-2- [trans-4- (dimetilamino) ciclohexil] -N - [(4,6-  
5 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,

10 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-  
15 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,
- 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,
- 7-cloro-N - [(4,6-dimetil 2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil] -2,4-dimetil-2- [trans-4- (metilamino) ciclohexil] - 10 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 - 15 [(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-  
5 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,

10 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-  
15 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,

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-  
5 oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil] -7-etinil-2,4-dimetil-  
1,3-benzodioxol-5-carboxamida,

7-ciclopropil-2- [trans-4- (dimetilamino) ciclohexil] -N -  
[(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il 4,6-dimetil) metil] -2,4-  
10 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-  
15 oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil] -7-etil-2,4-dimetil- 1,3-  
benzodioxol-5-carboxamida.

(8) Cualquier un compuesto seleccionado entre el grupo  
siguiente 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,

(2R) -7-bromo-2- [trans-4- (dimetilamino) ciclohexil] -N -  
5 [(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,

10 (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-  
15 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,  
2- [trans-4- (dimetilamino) ciclohexil] -N - [(4,6-dimetil-2-  
5 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.

10

(9) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (8) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

15 (10) Un inhibidor de la actividad enzimática de EZH1 y/o EZH2 que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (8) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

(11) Un agente terapéutico para tumores que es capaz de tratar el tumor mediante la inhibición de la actividad enzimática de EZH1 y/o EZH2, el agente terapéutico comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (8) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

(12) Un agente antitumoral que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (8) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

(13) El agente antitumoral de acuerdo con (12), en donde 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 la sobreexpresión de EZH1 y/o EZH2, el agente terapéutico comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (8)

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

(15) Un agente terapéutico para tumores que tiene una mutación en EZH1 y/o EZH2, el agente terapéutico comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (8) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

(16) Un agente terapéutico para tumores que tienen una mutación del complejo SWI/SNF, el agente terapéutico comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (8) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como ingrediente 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. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención

o la sal farmacológicamente aceptable del mismo es útil como un agente antitumoral, en particular, un agente terapéutico para tumores como el linfoma, tumores rabdoides, leucemia, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de próstata, 5 cáncer colorrectal, de ovario cáncer, y/o 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 se pueden tratar mediante la inhibición de la actividad enzimática de EZH1 y 10 EZH2, incluyendo los tumores descritos anteriormente.

#### Descripción de las incorporaciones

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.

15 En la presente invención, el "grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. 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  
5 4-metilpentilo.

En la presente invención, el "grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" es un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo.

En la presente invención, el "grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a  
10 un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> formado a partir del grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> mencionado anteriormente. 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  
15 isopentoxi, un grupo 2-metilbutoxi, un hexiloxi, y un grupo isohexiloxi.

En la presente invención, el "grupo alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo en el que un grupo carbonilo está

sustituido con un grupo alquilo  $C_1-C_6$  mencionado anteriormente.

Ejemplos del mismo incluyen un grupo acetilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo propilcarbonilo, y un grupo isopropilcarbonilo.

5 En la presente invención, el "grupo alquileo  $C_1-C_6$ " se refiere a un grupo en el que un grupo alquilo  $C_1-C_6$  mencionado anteriormente forma un sustituyente divalente. Ejemplos del mismo incluyen un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo propileno, y un grupo butileno.

10 En la presente invención, el "grupo alquileo oxi- $C_1-C_6$ " se refiere a un grupo en el que un grupo alquileo  $C_1-C_6$  mencionado anteriormente está sustituido con un grupo oxi. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo oximetileno y un grupo oxietileno. El grupo oxi se une a  $R^2$ .

15 En la presente invención, el "grupo alqueno  $C_2-C_6$ " se refiere a un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo

isopropenilo, un grupo 2-metil-1-propenilo, un grupo 2-metil-2-propenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 1-pentenilo, un grupo 1-hexenilo, un grupo 1,3-hexadienilo, y un grupo 1,5-hexadienilo.

5 En la presente invención, el "grupo alquinilo  $C_2-C_6$ " se refiere a un grupo lineal o alquinilo ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. 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

10 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  $C_1-C_6$  - grupo alquilo  $C_1-C_6$ " se refiere a un grupo en el que el grupo

15 alquilo  $C_1-C_6$  mencionado anteriormente está sustituido por un grupo alcoxi  $C_1-C_6$  mencionado anteriormente. 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 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo en el que un grupo sulfonilo está  
5 sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> mencionado anteriormente.

Ejemplos de los mismos incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, y un grupo isopropilsulfonilo.

En la presente invención, el "grupo alquilamino di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> -  
10 grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo en el que el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> mencionado anteriormente está sustituido por un grupo amino sustituido por dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> mencionados anteriormente. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo dimetilaminometilo, un grupo dimetilaminoetilo, y un  
15 grupo dimetilaminopropilo.

En la presente invención, el "grupo cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" es un grupo ciclopropenilo, un grupo ciclobutenilo, un grupo ciclopentenilo, ciclohexenilo o un grupo.

En la presente invención, el "grupo heterocíclico aromático" se refiere a un grupo derivado de un compuesto aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que  
5 consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y una átomo de azufre además de carbono como átomos que constituyen el anillo. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo,  
10 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.

En la presente invención, el "grupo heterocíclico alifático" se refiere a un grupo derivado de un compuesto cíclico alifático monocíclico de 3 a 6 miembros que tiene un anillo saturado y que contiene 1 o 2 átomos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste de un átomo de  
15

nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre además de carbono como átomos que constituyen el anillo. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo oxiranilo, un grupo aziridinilo, un grupo tiiranilo, un grupo oxetanilo, un grupo azetidínilo, un grupo tietanilo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo tetrahidrotiofenilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo piperazinilo, un grupo tetrahidrotiopiranilo , un grupo morfolino, un grupo morfolinilo, y un grupo piperidinilo.

En la presente invención, el "grupo alifático heterocíclico que tiene opcionalmente un enlace insaturado en una porción del anillo" se refiere a un grupo derivado de un compuesto cíclico alifático monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un doble enlace en el anillo y que contiene 1 o 2 átomos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre además de carbono como átomos que constituyen el anillo. Ejemplos de los mismos incluyen el

grupo alifático heterocíclico mencionado anteriormente, un grupo azirínilo, un grupo oxirenilo, un grupo tiirenilo, un grupo dihidropirrolilo, un grupo dihidrofuranilo, un grupo dihidrotiofenilo, un grupo dihidropiranilo, un grupo tetrahidropiridinilo, y un grupo dihidrotiopiranilo.

En la presente invención, el "grupo cicloalquilo biciclo-C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>" se refiere a un grupo derivado de un compuesto de hidrocarburo alifático en el que dos anillos de cicloalquilo comparten dos átomos. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo pentilo biciclo [1.1.1], un grupo pentilo biciclo [2.1.0], un grupo hexilo biciclo [2.1.1], un grupo norbornanilo, y un grupo octanilo biciclo [2.2.2].

En la presente invención, el "grupo de anillo espiro" se refiere a un grupo derivado de un compuesto cíclico en el que el grupo heterocíclico alifático mencionado anteriormente y/o el anillo de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> mencionados anteriormente están unidos mediante el intercambio de un átomo y no tienen ninguna vinculación a través de ningún otro puente. Ejemplos

de los mismos incluyen un grupo heptanilo espiro [3.3] y un grupo heptanilo azaespiro [3.3].

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

En la presente invención, "actividad enzimática de EZH1 y/o EZH2" significa la actividad enzimática que es poseída por EZH1 y/o EZH2 e introduce grupos metilo a la lisina 27 de la histona H3.

En la presente invención, "sobreexpresión 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 mejorada de la transcripción de genes, la traducción promovida, la proteólisis suprimida, la estabilización mejorada de proteínas, etc.

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.

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

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 de los complejos SWI/SNF se conocen como mutaciones que inactivan los cánceres. Por ejemplo, se conocen tumores rabdoides que tienen una mutación por delección en la subunidad SNF5.

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

$R^1$  es preferiblemente 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  
10 fenilo, un grupo ciclohexenilo, un grupo dihidropiranilo, o un grupo tiazolilo, más preferiblemente un átomo de bromo, un átomo de cloro, o un grupo metilo.

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

15  $R^2$  es preferiblemente, un grupo metilo, un grupo N-etil-piperidinilo, un grupo N-etilsulfonilo-piperidinilo, un grupo dimetilamino-tetrahidropiranilo, un grupo metilamino-

ciclohexilo, un grupo dimetilamino-ciclohexilo, o un grupo etil (metil) amino-ciclohexilo.

$R^3$  es preferiblemente un grupo metilo.

De acuerdo con una combinación preferida de V,  $R^2$ , y  $R^3$ , V es  
5 un enlace sencillo,  $R^2$  es un grupo dimetilamino-ciclohexilo,  
y  $R^3$  es un grupo metilo.

$R^4$  es preferiblemente un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un grupo metilo.

$R^5$  es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, o un  
10 grupo metoxi.

$R^6$  es preferiblemente un grupo metilo.

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede formar una sal farmacéuticamente aceptable, si se desea. La sal farmacéuticamente aceptable se  
15 refiere a una sal que no tiene ninguna toxicidad significativa y puede ser utilizada como un medicamento. El compuesto representado por la fórmula general (I) de la

presente invención puede formar una sal mediante reacción con un ácido cuando se tiene un grupo básico.

Ejemplos de la sal basada en un grupo básico incluyen:

hidrohaluros tales como hidrofluoruro, hidrocioruro,

5 hidrobromuro, hidroyoduro y; sales de ácidos inorgánicos

tales como nitrato, perclorato, sulfato y fosfato; sulfonatos

de alquilo  $C_1-C_6$  tales como metanosulfonato,

trifluorometanosulfonato, y etanosulfonato; arilsulfonatos

tales como bencenosulfonato y p-toluenosulfonato; sales de

10 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.

15 El compuesto representado por la fórmula general (I) de la

presente invención o la sal del mismo, cuando se deja en el

aire o se recristaliza, puede incorporar molécula(s) de agua

para formar un hidrato. Dicho hidrato también se incluye en la sal de la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal del mismo, cuando se deja en un  
5 disolvente o se recristaliza, puede absorber un cierto tipo de disolvente para formar un solvato. Dicho solvato también se incluye en la sal de la presente invención.

La presente invención también abarca un compuesto que sirve como ingrediente activo en la composición farmacéutica de la  
10 presente invención y que se convierte en el compuesto (1) a través de la 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) por oxidación enzimática,  
15 reducción, hidrólisis, etc., o se convierte en el compuesto (1) por hidrólisis, etc., por el ácido gástrico o similar.

Los ejemplos del profármaco del compuesto (1) que contiene un grupo amino pueden incluir compuestos en los que el grupo

amino es acilado, alquilado, o fosforilado (por ejemplo, compuestos en los que el grupo amino es eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2 oxo-1,3-dioxolen-4-il) metoxycarbonilado, tetrahidrofuranilado, 5 pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado, o terc-butilado).

Los ejemplos del profármaco del compuesto (1) que contiene un grupo hidroxí incluyen compuestos en los que el grupo hidroxí es acilado, alquilado, fosforilado, o borado (por ejemplo, compuestos en los que el grupo hidroxí es acetilado, 10 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 el grupo carboxi es esterificado o amidado (por ejemplo, compuestos en los que 15 el grupo carboxi es etilo esterificado, fenilo esterificado, carboximetilo esterificado, dimetilaminometilo esterificado, pivaloiloximetilo esterificado, etoxycarboniloxietilo esterificado, amidado, o metilamidado).

El profármaco del compuesto de la presente invención se puede producir a partir del compuesto (1) por un método conocido en la técnica. El profármaco del compuesto de la presente invención también incluye un compuesto que se convierte en el  
5 compuesto (1) en condiciones fisiológicas tal como se describe en "Iyakuhin No Kaihatsu (Desarrollo de Productos Farmacéuticos en Inglés)", volumen 7, Bunshi Sekkei (Diseño Molecular en Inglés), Hirokawa-Shoten Ltd., 1990, páginas 163-198.

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

Para el compuesto de la presente invención, sus isómeros y mezclas de estos isómeros están todos representados por una  
15 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 ( $^2\text{H}$ ), tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo 125 ( $^{125}\text{I}$ ), y carbono 14 ( $^{14}\text{C}$ ). El compuesto puede ser radiomarcado con un radioisótopo tal como tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo 125 ( $^{125}\text{I}$ ), o carbono 14 ( $^{14}\text{C}$ ). 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 diagnóstico por imagen *in vivo*). Todas las variantes isotópicas del compuesto de la presente invención se incluyen en el alcance de la presente invención, independientemente de si son radiactivos o no.

El efecto inhibidor sobre la actividad enzimática de EZH1 y/o EZH2 de acuerdo con la presente invención se puede medir mediante, por ejemplo, los métodos de los Ejemplos de Prueba 1 a 3.

La actividad inhibidora del crecimiento celular del compuesto de la presente invención se puede examinar mediante el uso de un método de prueba de inhibición del crecimiento usualmente empleado por las personas versadas en la materia. Por ejemplo,  
5 la actividad inhibidora del crecimiento celular se puede medir mediante el método del Ejemplo de Prueba 4.

En la actividad antitumoral *in vivo* se puede examinar mediante el uso de un método de prueba de inhibición del crecimiento usualmente empleado por las personas versadas en  
10 la materia. Por ejemplo, la actividad antitumoral *in vivo* se puede medir mediante los métodos de los Ejemplos de Prueba 5 a 8.

El compuesto de la presente invención se puede utilizar en el tratamiento de tumores. El compuesto de la presente invención  
15 se puede utilizar 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 del cáncer, la supervivencia, etc. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención se usa preferiblemente para los tumores que exhiben un mayor nivel de expresión de  
5 EZH1 y/o EZH2, y/o tumores que tiene una mutación en EZH1 y/o EZH2.

Los tumores en la próstata, la mama, el estómago, el pulmón, el ovario, el páncreas, el riñón, o la cabeza y el cuello son conocidos como tumores que presentan un mayor nivel de  
10 expresión de EZH1 y/o EZH2

Un aumento en el nivel de expresión de EZH1 y/o EZH2 puede confirmarse mediante al examinar el nivel de expresión o similares de EZH1 y/o EZH2 en un tejido de prueba (por ejemplo, recolectado por extracción de sangre o biopsia) de  
15 un paciente mediante el uso de una método conocido en la técnica, tales como transferencia Western, ELISA, transferencia Northern, PCR cuantitativa, análisis utilizando

tinción inmunohistoquímica de chip de ADN, etc., o un enfoque patológico.

La presencia de una mutación en EZH1 y/o EZH2 puede  
5 confirmarse mediante el examen de la secuencia de nucleótidos del ADN genómico.

El complejo SWI/SNF actúa antagónicamente en PRC2. Por lo tanto, se presume que PRC2 es hiperactivo en los cánceres que implican una mutación por delección en su subunidad. El  
10 compuesto de la presente invención se puede utilizar en el tratamiento de dichos cánceres.

La presencia de una mutación en el complejo SWI/SNF puede confirmarse mediante el examen de la secuencia de nucleótidos del ADN genómico.

15 Los tumores rabdoides que implican una mutación por delección en la subunidad SNF5 subunidad se conocen como tumores que tienen una mutación de complejo SWI/SNF.

El compuesto de la presente invención puede ser utilizado en combinación con un agente antitumoral adicional. Ejemplos de los mismos incluyen los antibióticos antitumorales, componentes vegetales antitumorales, BRM (modificadores de la  
5 respuesta biológica), hormonas, vitaminas, anticuerpos antitumorales, medicamentos de objetivo molecular, y otros agentes antitumorales.

Más específicamente, los ejemplos de agentes alquilantes incluyen: agentes alquilantes tales como mostaza de nitrógeno,  
10 N-óxido de mostaza de nitrógeno, y clorambucilo; agentes alquilantes de aziridina tales como carboquona y tiotepa; agentes alquilantes de epóxido tales como dibromomanitol y dibromodulcitol; agentes alquilantes de nitrosourea tales como carmustina, lomustina, semustina, clorhidrato de  
15 nimustina, estreptozocina, clorozotocina, y ranimustina; y otros tales como busulfan, tosilato de improsulfan, y dacarbazina.

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,  
5 doxifluridina, broxuridina, citarabina y enocitabina; y  
antifolatos tales como metotrexato y trimetrexato.

Ejemplos de los antibióticos antitumorales incluyen: agentes  
antitumorales antibióticos de antraciclina tales como  
mitomicina C, bleomicina, peplomicina, daunorubicina,  
10 aclarubicina, doxorubicina, pirarubicina, THP-adriamicina,  
4'-epidoxorubicina, y epirubicina; y otros como cromomicina  
A3 y actinomicina D.

Ejemplos de los componentes de planta antitumoral incluyen:  
alcaloides de la vinca tales como vindesina, vincristina y  
15 vinblastina; taxanos tales como paclitaxel y docetaxel; y  
epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido.

Ejemplos de los BRM incluyen factores de necrosis tumoral y  
la indometacina.

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

Los ejemplos de las vitaminas incluyen vitamina C y vitamina A.

Los ejemplos de los anticuerpos antitumorales y los  
10 medicamento de objetivo molecular incluyen trastuzumab, rituximab, cetuximab, nimotuzumab, denosumab, bevacizumab, infliximab, el mesilato de imatinib, gefitinib, erlotinib, sunitinib, lapatinib, y sorafenib.

Ejemplos de otros agentes antitumorales incluyen cisplatino,  
15 carboplatino, oxaliplatino, tamoxifeno, camptotecina, ifosfamida, ciclofosfamida, melfalán, L-asparaginasa, aceglatona, sizofiran, picibanil, procarbazona, pipobroman, neocarzinostatina, hidroxiurea, ubenimex, krestina y.

El compuesto de la presente invención o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos se puede administrar en diversas formas. Los ejemplos de la forma de dosificación incluyen tabletas, cápsulas, gránulos, emulsiones, píldoras, polvos, y jarabes (soluciones) para la administración oral y las inyecciones (intravenosa, intramuscular, subcutánea, o intraperitoneal), infusiones por goteo, y supositorios (administración rectal) de administración parenteral. Estas diversas preparaciones pueden formularse de acuerdo con métodos de rutina utilizando ayudas que pueden ser normalmente utilizadas en el campo de las técnicas de formulación farmacéutica tales como excipientes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, correctores, solubilizantes, agentes de suspensión, y agentes de revestimiento, además del ingrediente activo.

Para su uso como una tableta, ejemplos de vehículos que pueden ser utilizados incluyen: excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón,

carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, y ácido silícico; aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, soluciones de glucosa, soluciones de almidón, soluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio, y polivinilpirrolidona; disgregantes tales como almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminaria, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno, laurilsulfato de sodio, estearato de monoglicérido, almidón y lactosa; inhibidores de la disgregación tales como sacarosa, estearina, manteca de cacao y aceite hidrogenado; promotores de la absorción tales como sales de amonio cuaternario y lauril sulfato 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, polvo de ácido bórico, y polietilenglicol. Alternativamente, tabletas recubiertas de una manera habitual,

por ejemplo, tabletas recubiertas de azúcar, tabletas recubiertas de gelatina, tabletas recubiertas entéricas, tabletas recubiertas con película, tabletas de doble capa y tabletas de capas múltiples se pueden preparar, si es  
5 necesario.

Para su uso como una píldora, ejemplos de vehículos que pueden ser utilizados incluyen: excipientes tales como glucosa, lactosa, manteca de cacao, almidón, aceite vegetal hidrogenado, caolín y talco; aglutinantes tales como polvo de  
10 goma árabe, goma de tragacanto en polvo, gelatina, y etanol; y disgregantes tales como laminaria y agar.

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

Para su uso como una inyección, se pueden utilizar soluciones, emulsiones, o suspensiones. Estas soluciones, emulsiones o

suspensiones están preferiblemente esterilizadas y se ajustan para ser isotónicas a la sangre. Cualquier disolvente que se puede utilizar como diluyente médico puede ser utilizado sin limitaciones en la producción de estas soluciones, emulsiones, 5 o suspensiones. Ejemplos de los mismos incluyen agua, etanol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado y ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietileno. En este caso, cada preparación puede contener sal común, glucosa o glicerina en una cantidad 10 suficiente para preparar una solución isotónica. Además, cada preparación puede contener un solubilizante usual, tampón, agente calmante, y similares.

Estas preparaciones también pueden contener un colorante, un conservante, un perfume, un sabor, un edulcorante, y 15 similares, si es necesario, y pueden contener, además, un producto farmacéutico adicional.

La cantidad del compuesto de ingrediente activo contenido en cada una de estas preparaciones no está particularmente

limitado y se selecciona apropiadamente en un amplio rango.

La composición contiene generalmente de 0.5 a 70% en peso, preferiblemente de 1 a 30% en peso del compuesto con respecto al peso total.

- 5 La cantidad del compuesto utilizada difiere dependiendo de los síntomas, la edad, etc., de un paciente (animales de sangre caliente, particularmente un ser humano). La dosis diaria para administración oral a un humano adulto es 2.000 mg (preferiblemente 100 mg) como límite superior y 0.1 mg
- 10 (preferiblemente 1 mg, más preferiblemente 10 mg) como límite inferior y se administra deseablemente de una vez a 6 veces al día de acuerdo a los síntomas.

[Método de producción]

- A continuación, se describirá un método típico para producir
- 15 el compuesto representado por la fórmula general (I). El compuesto de la presente invención puede producirse a través de diversos métodos de producción. El método de producción que se muestra a continuación se da con fines ilustrativos.

Se debe entender que la presente invención no está limitada por este ejemplo.

El compuesto representado por la fórmula general (I) y los intermedios para su producción se pueden producir mediante el uso de diversas reacciones conocidas en la técnica tal como se describe a continuación.

El compuesto de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo pueden ser producidos mediante el uso de diversos métodos de producción conocidos en la técnica, teniendo en cuenta las propiedades químicas de la columna vertebral y sus sustituyentes. Los métodos conocidos en la técnica son métodos descritos en, por ejemplo, "Preparaciones de Grupo Funcional Orgánico", 2ª Edición, Academic Press, Inc., 1989 y "Transformaciones Orgánicas Completas", VCH Publishers Inc., 1989.

Dependiendo del tipo de grupo funcional presente en el compuesto, el grupo funcional en un material de partida o un intermedio se pueden proteger con un grupo protector

apropiado, o puede ser sustituido con un grupo que se puede convertir fácilmente al grupo funcional. Tal enfoque puede ser eficaz para la técnica de producción.

Ejemplos de un grupo funcional de este tipo incluyen un grupo  
5 amino, un grupo hidroxilo, y un grupo carboxi. Los ejemplos de sus grupos protectores incluyen los grupos protectores descritos en T.W. Greene y P. G. Wuts, "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica (4ª edición, 2006)".

El grupo protector o el grupo que se puede convertir  
10 fácilmente en el grupo funcional se pueden seleccionar apropiadamente para uso de acuerdo con las condiciones de reacción de cada método de producción para la producción de compuestos.

De acuerdo con un método de este tipo, la reacción puede  
15 llevarse a cabo después de la introducción del grupo, seguido por la eliminación del grupo protector o la conversión al grupo deseado de acuerdo con la necesidad de obtener el compuesto deseado.

Un profármaco del compuesto puede ser producido por, como en el caso del grupo protector mencionado anteriormente, la introducción de un grupo particular en un material de partida o un intermedio, o llevando a cabo una reacción utilizando el  
5 compuesto obtenido. La reacción para producir el profármaco puede llevarse a cabo mediante el uso de un método generalmente conocido por las personas versadas en la materia, tales como esterificación convencional, amidación, deshidratación, o hidrogenación.

10 A continuación, se describen métodos para la producción de compuestos. Sin embargo, el método de producción de la presente invención no está limitado a los métodos descritos a continuación de ninguna manera.

El Método A-(a) es un método que consiste en: la halogenación  
15 del compuesto (A0) mediante el paso A-1; a continuación, la cetalización del compuesto resultante A1 para producir el compuesto (A2) (paso A-2); además de la hidrolización del compuesto (A2) mediante el paso A-3; y, a continuación la

amidación del compuesto resultante (A3) mediante el paso A-4 usando un agente de condensación para producir el compuesto (A4) .

[Fórmula 3]

5 Método A-(a)

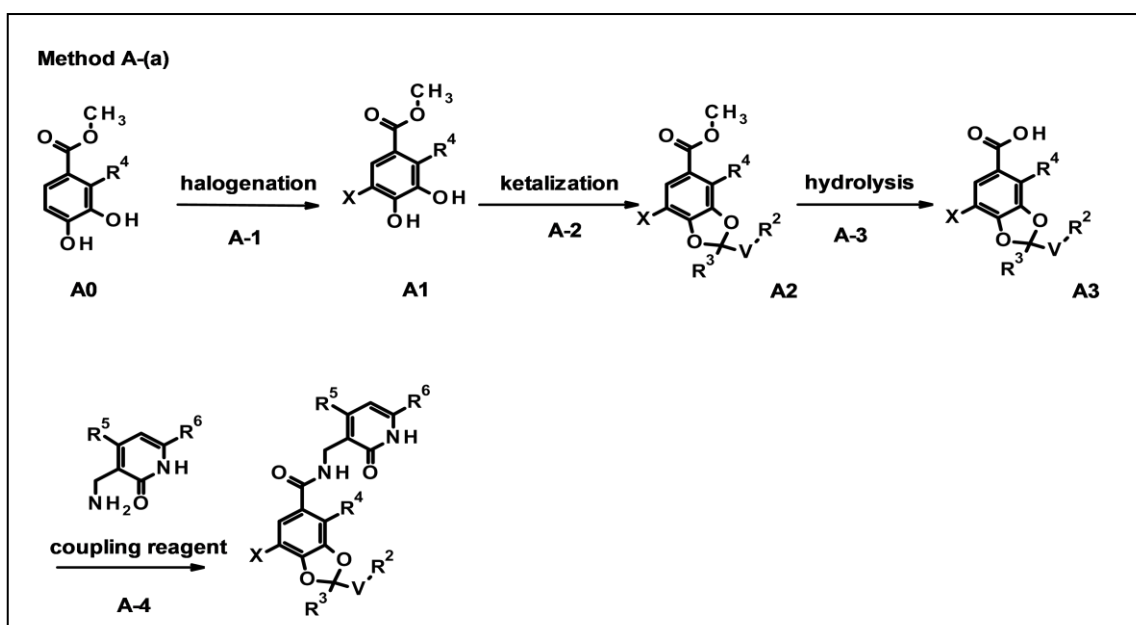
Halogenación

Cetalización

Hidrólisis

10

15



Reactivo de acoplamiento

En donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , y V son como se definen anteriormente, y X representa un átomo de cloro o un átomo de bromo.

Paso A-1 (Reacción de halogenación):

5 (1) Cloración:

Este paso implica agitar el compuesto (A0) durante 0.5 a 24 horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento en presencia de una cantidad igual o una cantidad en exceso de un agente de cloración en un disolvente inerte a la reacción para obtener  
10 el compuesto (A1) ( $X = Cl$ ). Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a 0 a 60°C durante 0.5 a 12 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando que el disolvente sea inerte a la reacción. Ejemplos de los mismos incluyen  
15 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. 1 a 2 equivalentes de un

aditivo tal como p-anisol se pueden utilizar para la prevención de los subproductos y la mejora de los rendimientos.

(2) Bromación:

5 Este paso implica agitar el compuesto (A0) durante 0.5 a 24 horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento en presencia de una cantidad igual o una cantidad en exceso de un agente de bromación en un disolvente inerte a la reacción para obtener el compuesto (A1) ( $X = Br$ ). Este compuesto se obtiene  
10 preferiblemente por agitación a 0 a 60°C durante 0.5 a 12 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre y cuando que el disolvente sea inerte a la reacción. Ejemplos de los mismos incluyen tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético,  
15 diclorometano, y mezclas de los mismos. Los ejemplos del agente de bromación incluyen N-bromosuccinimida (NBS), y bromo. Una cantidad igual o una cantidad en exceso de un aditivo tal como p-anisol se pueden utilizar para la

prevención de los subproductos y la mejora de los rendimientos.

Paso A-2 (Reacción de cetalización):

(1) En el caso de la utilización de cetona:

5 Este paso implica calentar el compuesto (A1) a reflujo durante 1 a 72 horas bajo condiciones de reflujo utilizando 0.01 a 0.5 equivalentes de un catalizador ácido en un disolvente inerte a la reacción, mientras que se deshidrata el compuesto utilizando un aparato Dean-Stark o similar para  
10 obtener el compuesto (A2). Este compuesto se obtiene preferiblemente calentando el compuesto (A1) a reflujo a 80 a 120°C durante 3 a 24 horas, utilizando 0.1 a 0.3 equivalentes de un catalizador ácido, mientras que se deshidrata el compuesto utilizando un aparato Dean-Stark o similar. El  
15 disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción. Ejemplos de los mismos incluyen benceno, tolueno, y xileno. Ejemplos del catalizador ácido incluyen ácido clorhídrico,

ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, y montmorillonita K10.

(2) En el caso de la utilización de derivado de acetileno:

La reacción puede llevarse a cabo en las condiciones mostradas en la siguiente literatura (Ming Li y otros., Diario de Química Orgánica, 73, 8658-8660 (2008)). Este paso implica agitar el compuesto (A1) durante 1 a 24 horas en condiciones de calentamiento utilizando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un derivado de acetileno y 0.01 a 0.3 equivalentes de un catalizador de Ru en un disolvente inerte a la reacción para obtener el compuesto (A2). Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a 60 a 150°C durante 1 a 6 horas utilizando 0.01 a 0.1 equivalentes de un catalizador de Ru. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción. Ejemplos de los mismos incluyen benceno, tolueno, y xileno. Ejemplos del catalizador de Ru incluyen, pero no se limitan a, dodecacarbonilo de

trirrutenio (0). El producto se puede obtener con un buen rendimiento incluso de un derivado de acetileno reactivo bajo mediante el uso de 0.01 a 0.5 equivalentes de un ligando de fosfina. Ejemplos del ligando de fosfina utilizado en esta  
5 reacción incluyen trifenilfosfina, (2-bifenil) di-terc-butilfosfina (JohnPhos), 2-diciclohexilfosfino-2', 6'-diisopropoxibifenil (Ruphos), y con 5- (di-terc-butilfosfino) -1', 3', 5'-trifenil-1'H- [1,4 ''] bipirazol (BippyPhos). El catalizador de Ru y cada ligando se pueden  
10 comprar de Sigma-Aldrich Co., Strem Chemicals Inc., etc.

Paso A-3 (Hidrólisis):

Este paso implica agitar el compuesto (A2) durante 3 a 96 horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento utilizando una cantidad igual o una cantidad en exceso de una solución  
15 acuosa alcalina en un disolvente para obtener el compuesto (A3). Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a temperatura ambiente a 60°C durante 3 a 48 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente

limitado siempre y cuando que el disolvente no inhiba la  
reacción. Ejemplos de los mismos incluyen metanol, etanol,  
tetrahidrofurano, dimetoxietano, acetonitrilo, y mezclas de  
los mismos. Ejemplos de los alcalinos incluyen bases  
5 inorgánicas tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio,  
e hidróxido de potasio.

Paso A-4 (Reacción de amidación):

Este paso implica agitar el compuesto (A3) durante 1 a 24  
horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento utilizando una  
10 cantidad igual o una cantidad en exceso de una amina  
correspondiente y un agente de condensación en un disolvente  
inerte a la reacción para obtener el compuesto (A4). Este  
compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a  
temperatura ambiente para 120°C durante 1 a 8 horas. El  
15 disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente  
limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción.  
Ejemplos de los mismos incluyen N, N-dimetilformamida,  
dimetilacetamida, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo,

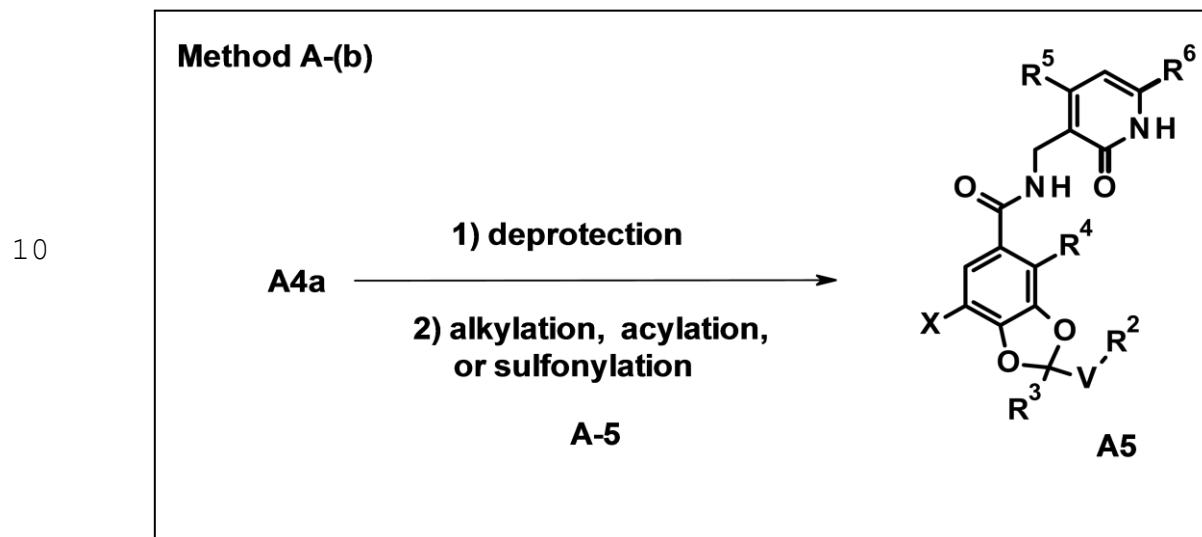
tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, y mezclas de los mismos. Los ejemplos del agente de condensación incluyen diciclocarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI), y 1,1'-  
5 carbonildiimidazol. El uso de un aditivo puede ser preferido para la reacción. Ejemplos del aditivo incluyen N-hidroxisuccinimida (HOSu), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt). Además, una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina, o una base  
10 inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, o hidróxido de sodio pueden ser ventajosas para la buena progresión de la reacción.

El Método A-(b) es un método que implica la desprotección de un grupo protector para el grupo amino contenido en  $R^2$  o  $R^3$  en  
15 el compuesto (A4a) en el que el grupo amino contenido en  $R^2$  o  $R^3$  del compuesto (A4) sintetizado en el método A-(a) tiene el grupo protector, y después llevar a cabo la alquilación, acilación, sulfonilación, o similar, para producir el

compuesto (A5) (paso a-5). Dependiendo de las propiedades del compuesto, los pasos pueden ser realizados en un orden diferente de tal manera que el compuesto (A2) se somete primero al paso A-5, seguida de del paso A-3 (hidrólisis) y el paso A 4-(reacción de amidación).

[Fórmula 4]

Método A-(b)



1) Desprotección

15 2) Alquilación, acilación o sulfonylación

En donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , y V son como se definen anteriormente, y X representa un átomo de cloro o un átomo de bromo.

Paso A-5

(1) Desprotección del grupo amino:

(En el caso del grupo Boc)

Este paso implica agitar el compuesto (A4a) que contiene un  
5 grupo Boc durante 0.5 a 24 horas bajo enfriamiento o bajo  
calentamiento en presencia de un ácido en un disolvente  
inerte a la reacción para obtener una amina. Este compuesto  
se obtiene preferiblemente por agitación a 0°C a temperatura  
ambiente durante 0.5 a 12 horas. El disolvente utilizado en  
10 esta reacción no está particularmente limitado siempre que el  
disolvente sea inerte a la reacción. Ejemplos de los mismos  
incluyen metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano,  
1,4-dioxano, acetato de etilo, diclorometano, 1,2-  
dicloroetano, cloroformo, y mezclas de los mismos. Ejemplos  
15 del ácido incluyen ácido clorhídrico-metanol, ácido  
clorhídrico-1,4-dioxano, ácido clorhídrico-acetato de etilo,  
y ácido trifluoroacético.

(En el caso del grupo Cbz)

Este paso implica agitar el compuesto (A4a) que contiene un grupo Cbz durante 0.5 a 12 horas bajo atmósfera de hidrógeno bajo enfriamiento o bajo calentamiento en presencia de un catalizador de reducción en un disolvente inerte a la  
5 reacción para obtener una amina. Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a temperatura ambiente a 40°C durante 0.5 a 6 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción.  
10 Ejemplos de los mismos pueden incluir metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua, y mezclas de los mismos. Ejemplos del catalizador de reducción incluyen paladio-carbono, níquel Raney, platino-carbono, y óxido de platino.

(2) Alquilación, acilación, sulfonación:

15 (Alquilación)

Este paso implica la agitación de la amina obtenida de la desprotección durante 0.5 a 24 horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento utilizando una cantidad igual o una cantidad en

exceso de un haluro de alquilo correspondiente o ácido dialquilsulfúrico en presencia de una base en un disolvente inerte a la reacción para obtener el compuesto (A5). Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a 0°C a 5 60°C durante 0.5 a 12 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción. Ejemplos de los mismos pueden incluir tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, N, 10 N-dimetilformamida, y mezclas de los mismos. Ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina y diisopropiletilamina, y bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, e hidróxido de sodio.

15 Alternativamente, una cantidad igual o una cantidad en exceso de un aldehído y cetona correspondiente se pueden añadir a la amina obtenida por la desprotección en un disolvente inerte a la reacción, y la mezcla se puede agitar durante 0.5 a 24

horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento en presencia de un agente reductor para obtener el compuesto A5. Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a 0 a 60°C durante 0.5 a 12 horas. El disolvente utilizado en esta  
5 reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción. Ejemplos de los mismos pueden incluir metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y mezclas de los mismos. Los ejemplos del agente reductor  
10 incluyen cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, y borohidruro de sodio. Alternativamente, un catalizador reductor tal como paladio-carbono, níquel Raney, platino-carbono, u óxido de platino se puede usar en lugar del agente de reducción en una atmósfera de hidrógeno.

15 (Acilación)

Este paso implica la agitación de la amina obtenida de la desprotección durante 0.5 a 24 horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento utilizando una cantidad igual o una cantidad en

exceso de un cloruro de acilo correspondiente o anhídrido carboxílico en presencia de una base en un disolvente inerte a la reacción para obtener el compuesto (A5). Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a 0 a 60°C durante 5 0.5 a 6 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción. Ejemplos de los mismos pueden incluir tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y mezclas de los 10 mismos. Ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina y diisopropiletilamina, y bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, e hidróxido de sodio.

(Sulfonilación)

15 Este paso implica la agitación de la amina obtenida de la desprotección durante 0.5 a 24 horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento utilizando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un cloruro de sulfonilo correspondiente o anhídrido

sulfónico en presencia de una base en un disolvente inerte a la reacción para obtener el compuesto A5. Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a 0 a 60°C durante 0.5 a 6 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción. Ejemplos de los mismos pueden incluir tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y mezclas de los mismos. Ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina y diisopropiletilamina, y bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, e hidróxido de sodio.

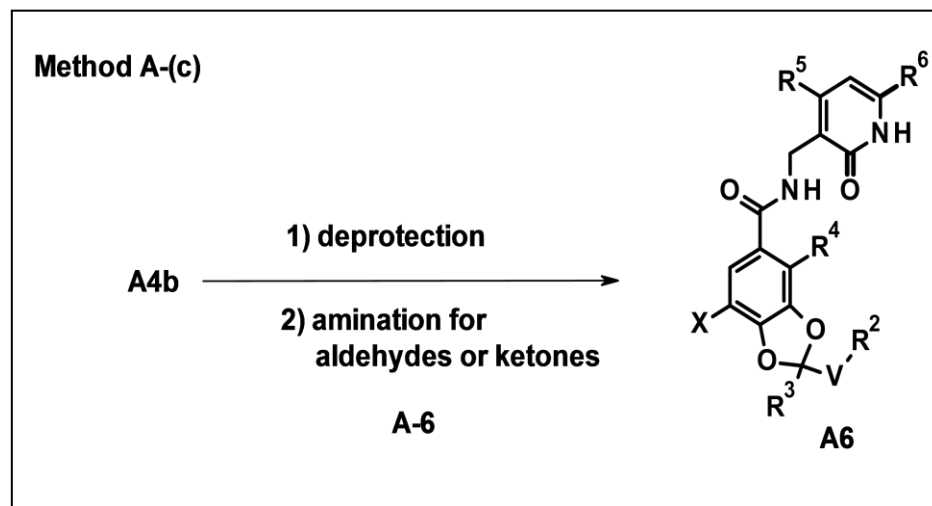
El Método A-(c) es un método que implica la desprotección de un grupo protector (grupo cetal) para el grupo carbonilo contenido en  $R^2$  o  $R^3$  en el compuesto (A4b) en el que el grupo carbonilo contenido en  $R^2$  o  $R^3$  del compuesto (A4) sintetizado en el método A- (a) tiene el grupo protector (grupo cetal), y posteriormente llevar a cabo la aminación reductora o

similares, usando una amina para producir el compuesto (A6).  
Dependiendo de las propiedades del compuesto, los pasos  
pueden ser realizados en un orden diferente de tal manera que  
el compuesto (A2) se somete primero al paso A-6, seguida del  
5 paso A-3 (hidrólisis) y el paso A 4-(reacción de amidación).

[Fórmula 5]

Método A-(c)

10



1) Desprotección

2) Aminación para aldehídos o cetonas

15 En donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , y V son como se definen  
anteriormente, y X representa un átomo de cloro o un átomo de  
bromo.

Paso A-6

(1) Este paso implica agitar el compuesto (A4b) que contiene un grupo carbonilo protegido con cetel durante 0.5 a 48 horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento en presencia de una cantidad catalítica a una cantidad en exceso de un ácido en un disolvente acuoso inerte a la reacción para obtener un compuesto carbonilo. Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a 0 a 60°C durante 0.5 a 24 horas. El disolvente acuoso utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente no inhibe la reacción. Ejemplos de los mismos pueden incluir disolventes acuosos tales como metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, y sus mezclas. Ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico-metanol, ácido clorhídrico-1,4-dioxano, acetato de ácido etil clorhídrico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, y p-toluenosulfonato de piridinio.

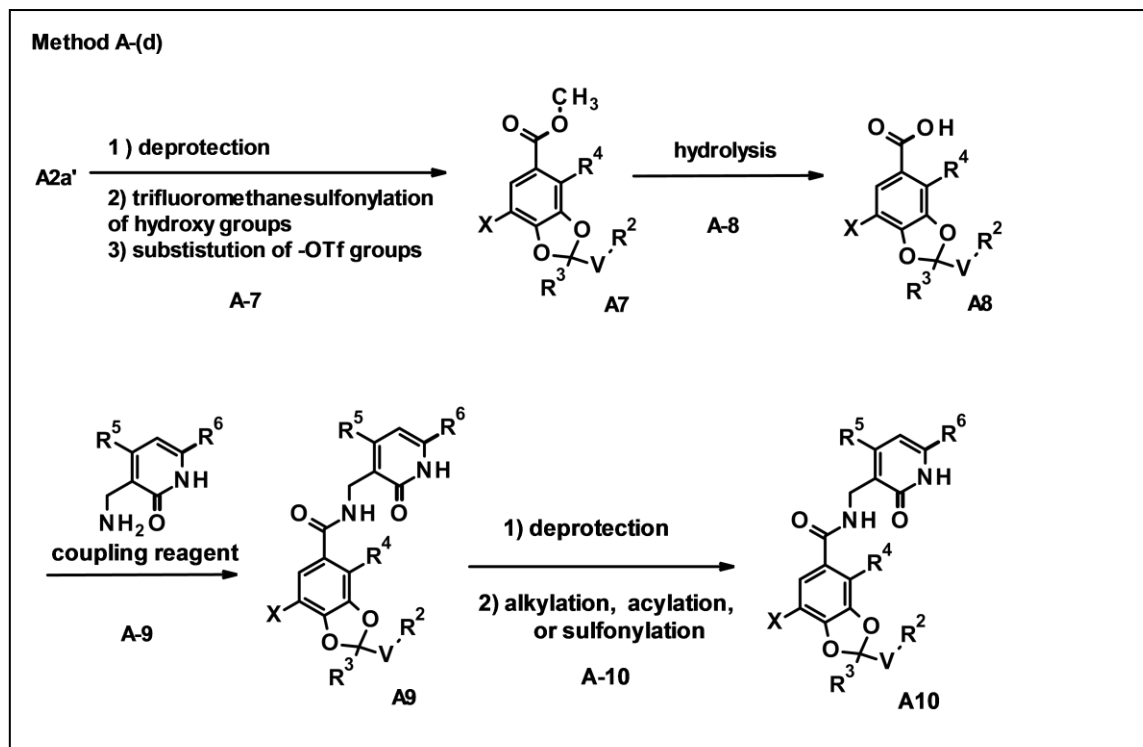
(2) Este paso implica la adición de una cantidad igual o una cantidad en exceso de una amina primaria o secundaria correspondiente al compuesto carbonilo obtenido en el paso anterior en un disolvente inerte a la reacción, y agitando la  
5 mezcla durante 0.5 a 24 horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento en presencia de un agente reductor para obtener también el compuesto (A6). Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a 0 a 60°C durante 0.5 a 12 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está  
10 particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción. Ejemplos de los mismos pueden incluir metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y mezclas de los mismos. Los ejemplos del agente reductor incluyen cianoborohidruro de  
15 sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, y borohidruro de sodio. Alternativamente, un catalizador reductor tal como paladio-carbono, níquel Raney, platino-carbono, u óxido de platino se

puede usar en lugar del agente de reducción en una atmósfera de hidrógeno.

El Método A- (d) es un método que implica la desprotección de un grupo protector para el grupo hidroxil en  $R^2$  en el  
5 compuesto (A2a') en el cual el grupo hidroxil en  $R^2$  del compuesto (A2) sintetizado en el método A-(a) tiene el grupo protector, y llevar a cabo la trifluorometanosulfonilación del grupo hidroxil, seguido por la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución posterior. Después  
10 de la introducción de un sustituyente, el paso A-8 (hidrólisis de ésteres) y el paso A-9 (amidación) se pueden llevar a cabo para producir el compuesto (A9). Cuando  $R^2$  contiene un grupo amino protegido, la desprotección del grupo amino y la posterior reacción, tal como alquilación,  
15 acilación, o sulfonilación se pueden llevar a cabo de la misma manera que en el método A-(b).

[Fórmula 6]

Método A-(d)



- 5
- 10
- 1) Desprotección
  - 2) Trifluorometanosulfonilación de grupos hidroxí
  - 3) Sustitución de grupos -OT f
  - Hidrólisis
  - Reactivo de acoplamiento
- 15
- 1) Desprotección
  - 2) Alquilación, acilación o sulfonilación

En donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , y V son como se definen anteriormente, y X representa un átomo de cloro o un átomo de bromo.

#### Paso A-7

##### 5 (1) Desprotección del grupo hidroxí

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

Este paso implica agitar del compuesto (A2a') que contiene un  
10 grupo hidroxí protegido con el grupo protector mencionado anteriormente, durante 0.5 a 48 horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento en presencia de una cantidad catalítica a una cantidad en exceso de un ácido en un disolvente para obtener una compuesto de alcohol. Este compuesto se obtiene  
15 preferiblemente por agitación a 0 a 60°C durante 0.5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente no inhiba la reacción. Ejemplos de los mismos pueden incluir metanol,

etanol, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, agua, y mezclas de los mismos. Ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico-metanol, ácido clorhídrico-1,4-dioxano, acetato  
5 de ácido etil clorhídrico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, y p-toluenosulfonato de piridinio.

(En el caso de grupo sililo)

Este paso implica agitar el compuesto (A2a') que contiene un grupo hidroxil protegido con un grupo sililo durante 0.5 a 48  
10 horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento utilizando 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 preferiblemente por agitación a 0 a 60°C durante 0.5 a 24 horas. El disolvente  
15 utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente no inhiba la reacción. Ejemplos de los mismos pueden incluir metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, agua, y mezclas

de los mismos. Los ejemplos del reactivo de desililación incluyen ácidos, fluoruro de tetrabutylamonio (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, acetato de ácido etil clorhídrico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, y ácido trifluoroacético. La reacción puede llevarse a cabo usando una cantidad catalítica del ácido.

(2) Este paso implica agitar el compuesto alcohol obtenido mediante el paso anterior, durante 0.5 a 48 horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento utilizando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un reactivo trifluorometanosulfonilación en presencia de una base en un disolvente inerte para la reacción para obtener un compuesto trifluorometanosulfoniloxi. Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a -20°C a temperatura ambiente durante 0.5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta

reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción. Ejemplos de los mismos pueden incluir tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, 5 cloroformo, y mezclas de los mismos. Los ejemplos del reactivo de trifluorometanosulfonilación incluyen anhídrido trifluorometanosulfónico, cloruro de ácido trifluorometanosulfónico, y N-fenil bis (trifluorometanosulfonimida). Ejemplos de la base incluyen 10 bases orgánicas tales como trietilamina y diisopropiletilamina, y bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, e hidróxido de sodio.

(3) Este paso implica agitar el compuesto 15 trifluorometanosulfoniloxi obtenido en el paso anterior durante 0.5 a 48 horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento utilizando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un reactivo nucleófilo en presencia o ausencia de una base en un

disolvente inerte a la reacción para obtener el compuesto (A7). Este compuesto se obtiene preferentemente de agitación a -78 a 80°C durante 0.5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción. Ejemplos de los mismos pueden incluir tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, N, N-dimetilformamida, dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, y mezclas de los mismos. Los ejemplos del reactivo nucleófilo incluyen aminas primarias y secundarias, y complejos ate tales como reactivos de Gilman. Ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina y diisopropiletetilamina, bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, e hidróxido de sodio.

Paso A-8: Este paso puede llevarse a cabo de la misma manera que en el paso A-3.

Paso A-9: Este paso puede llevarse a cabo de la misma manera que en el paso A-4.

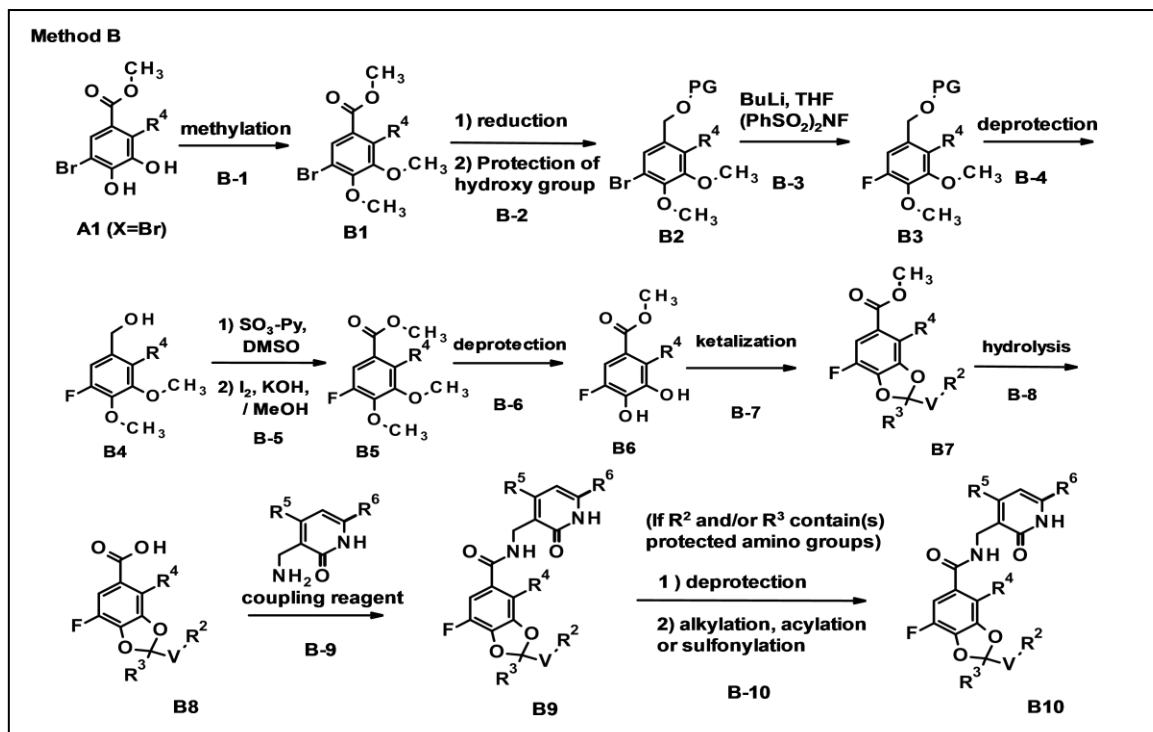
Paso A-10: Este paso puede llevarse a cabo de la misma manera que en el paso A-5.

5 El Método B es un método que emplea el compuesto (A1) (X = Br) sintetizado por el método A como material de partida e implica la conversión del átomo de bromo a F mediante el uso de litiación y el posterior uso de un agente de fluoración electrófilo para producir flúor intermedio (B6) y, además, la  
10 realización de cetilización (B-7), hidrólisis (B-8), amidación (B-9), y la conversión de un grupo amino (B-10) de la misma manera que en el método A para producir el compuesto (B9) o el compuesto (B10). Dependiendo de las propiedades del compuesto, los pasos pueden ser realizados en un orden  
15 diferente de tal manera que el compuesto (B7) se somete primero al paso B-10, seguido del paso B-8 (hidrólisis) y el paso B-9 (reacción de amidación).

[Fórmula 7]

# Método B

5



10 Metilación - 1) Reducción 2) Protección de grupo hidroxí -

Desprotección

Desprotección - cetalización - hidrólisis

Reactivo de acoplamiento - (Si R<sup>2</sup> y/o R<sup>3</sup> contiene grupos amino

protegidos) 1) Desprotección 2) Alquilación, acilación o

15 sulfonilación

En donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, y V son como se definen

anteriormente, y PG representa un grupo protector sililo.

Paso B-1 (Reacción de metilación):

Este paso implica agitar el compuesto (A1) durante 0.5 a 48 horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento utilizando una cantidad en exceso de un reactivo de metilación en presencia de una base en un disolvente inerte a la reacción para  
5 obtener el compuesto (B1). Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a 0 a 60°C durante 0.5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción. Ejemplos de los mismos pueden incluir  
10 tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, N, N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, y mezclas de los mismos. Los ejemplos del reactivo de metilación incluyen yoduro de metilo y sulfato de metilo. Ejemplos de la base  
15 incluyen bases orgánicas tales como trietilamina y diisopropiletilamina, y bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, e hidróxido de sodio.

Paso B-2

(1) Reducción de éster:

Este paso implica agitar el compuesto (B1) durante 0.5 a 48 horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento utilizando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un agente reductor en un disolvente inerte a la reacción para obtener un compuesto de alcohol. Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a  $-78^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente durante 0.5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción. Ejemplos de los mismos pueden incluir tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, y mezclas de los mismos. Los ejemplos del agente reductor incluyen hidruro de litio aluminio, hidruro de diisobutil aluminio e hidruro de sodio bis (2-metoxietoxi) aluminio.

(2) Protección de grupo hidroxil con grupo sililo:

Este paso implica agitar el alcohol obtenido mediante el paso anterior durante 0.5 a 48 horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento utilizando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un agente de sililación en presencia de una base en un disolvente inerte a la reacción para obtener el compuesto (B3). Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a 0 a 60°C durante 0.5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción. Ejemplos de los mismos pueden incluir tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, N, N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, y mezclas de los mismos. Ejemplos del agente de sililación incluyen trimetilclorosilano, trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, trietilclorosilano, trietilsililo trifluorometanosulfonato, triisopropilclorosilano, trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo, terc-butildimetilclorosilano, trifluorometanosulfonato de terc-

butildimetilsililo,            terc-butildifenilclorosilano,            y  
trifluorometanosulfonato de terc-butildifenilsililo. Ejemplos  
de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina,  
diisopropiletilamina, imidazol, y 4-dimetilaminopiridina, y  
5 bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato  
de sodio, hidróxido de potasio, e hidróxido de sodio.

Paso B-3 (Fluoración):

Este paso implica la litiación del compuesto (B2) obtenido  
mediante el paso anterior con un reactivo orgánico de litio o  
10 similares bajo enfriamiento en un disolvente inerte a la  
reacción, y agitando el compuesto resultante durante 0.5 a 48  
horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento utilizando una  
cantidad igual o una cantidad en exceso de un agente de  
fluoración para obtener el compuesto (B3). Este compuesto se  
15 obtiene preferiblemente por agitación a  $-78^{\circ}\text{C}$  a temperatura  
ambiente durante 0.5 a 24 horas. El disolvente utilizado en  
esta reacción no está particularmente limitado siempre que el  
disolvente sea inerte a la reacción. Ejemplos de los mismos

pueden incluir tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, y mezclas de los mismos. Los ejemplos del reactivo orgánico de litio incluyen n-butil-litio, sec-butil-litio y terc-butil-litio. Los ejemplos del agente de fluoración  
5 incluyen N-fluorobencenosulfonimida y triflato de N-fluoropiridinio.

Paso B-4 (Desprotección):

Este paso implica agitar el compuesto (B3) durante 0.5 a 48 horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento utilizando una  
10 cantidad igual o una cantidad en exceso de un reactivo de desililación en un disolvente para obtener el compuesto (B4). Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a 0 a 60°C durante 0.5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el  
15 disolvente no inhiba la reacción. Ejemplos de los mismos pueden incluir metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, agua, y mezclas de los mismos. Los ejemplos del reactivo de desililación

incluyen ácidos, fluoruro de tetrabutylamonio (TBAF),  
fluoruro de hidrógeno y piridina fluorhidrato. Los ejemplos  
del ácido pueden incluir ácido clorhídrico, ácido sulfúrico,  
ácido clorhídrico-metanol, ácido clorhídrico-1,4-dioxano,  
5 acetato de ácido etil clorhídrico, ácido acético, ácido p-  
toluenosulfónico, y ácido trifluoroacético. La reacción puede  
llevarse a cabo usando una cantidad catalítica del ácido.

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

10 (1) Oxidación a aldehído:

Este paso implica agitar el compuesto (B4) durante 0.5 a 48  
horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento utilizando una  
cantidad igual o una cantidad en exceso de un agente oxidante  
en un disolvente inerte para la reacción para obtener un  
15 compuesto de aldehído. Este compuesto se obtiene  
preferentemente de agitación a -78 a 60°C durante 0.5 a 24  
horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está  
particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte

a la reacción. Ejemplos de los mismos pueden incluir sulfóxido de dimetilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y mezclas de los mismos. Los ejemplos del agente oxidante incluyen sulfóxido de dimetilo y anhídrido acético  
5 (oxidación de Albright-Goldman), sulfóxido de dimetilo, SO<sub>3</sub>-piridina y trietilamina (oxidación de Parikh-Doering), sulfóxido de dimetilo, N, N'-diciclohexilcarbodiimida, y ácido trifluoroacético (oxidación de Pfitzner-Moffatt), sulfóxido de dimetilo, dióxido de manganeso, o cloruro de  
10 oxalilo y trietilamina (oxidación de Swern).

(2) Síntesis de éster de metilo:

Este paso implica agitar el aldehído obtenido por el paso anterior durante 0.5 a 48 horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento utilizando una cantidad igual o una cantidad en  
15 exceso de yodo en presencia de una base en un disolvente para obtener el compuesto (B5). Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a 0°C a temperatura ambiente durante 0.5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta

reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente no inhiba la reacción. Ejemplos de los mismos pueden incluir metanol. Ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, e hidróxido de sodio.

Paso B-6 (Desprotección de catecol):

Este paso implica agitar el compuesto (B5) durante 0.5 a 48 horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento utilizando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un reactivo de desprotección en un disolvente inerte a la reacción para obtener el compuesto (B6). Este compuesto se obtiene preferentemente de agitación a -78 a 60°C durante 0.5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción. Ejemplos de los mismos 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.

El Paso B-7 puede llevarse a cabo de la misma manera que en el paso A-2.

5 El Paso B-8 puede llevarse a cabo de la misma manera que en el paso A-3.

El Paso B-9 se puede llevar a cabo de la misma manera que en el paso A-4.

El Paso B-10 se puede llevar a cabo de la misma manera que en  
10 el paso A-5.

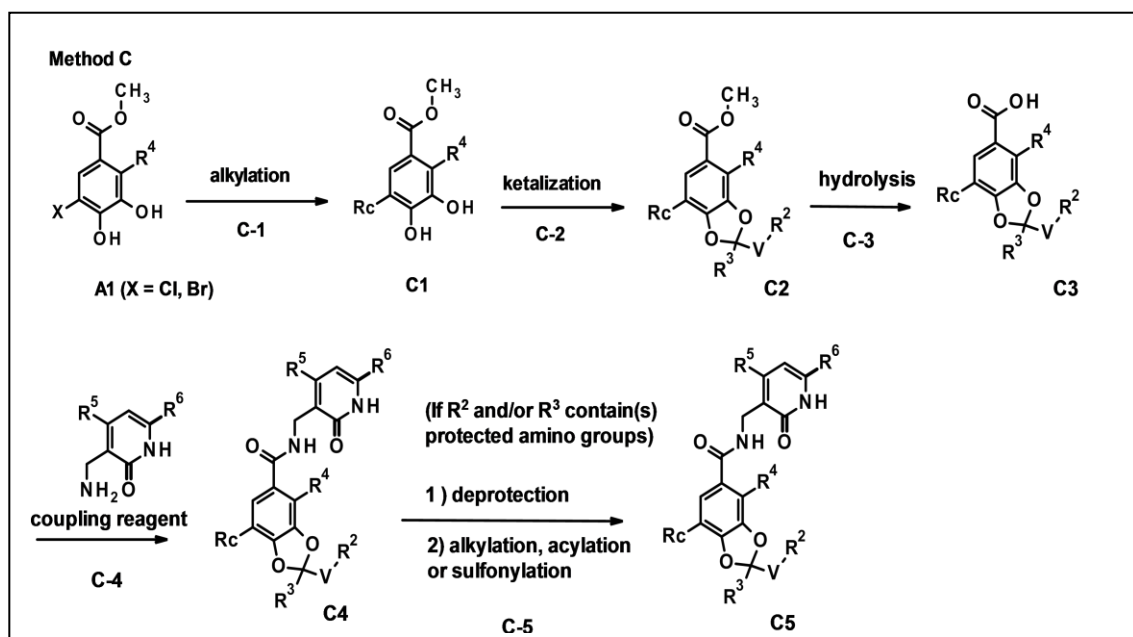
Método C emplea el compuesto (A1) (X = Cl o Br) sintetizado por el método A como material de partida. Halógeno se sustituye con un grupo alquilo (Rc) para producir un compuesto intermedio (C1), y cetalización (C-2), hidrólisis  
15 (C-3), amidación (C-4), y la conversión de un grupo amino (C-5) pueden ser realizados adicionalmente de la misma manera que en el método A para producir el compuesto (C4) o el compuesto (C5). Dependiendo de las propiedades del compuesto,

los pasos pueden ser realizados en un orden diferente de tal manera que el compuesto (C2) se somete primero al paso a C-5, seguido del paso C-3 (hidrólisis) y el paso C-4 (reacción de amidación).

5 [Fórmula 8]

Método C

10



15 Alquilación - Cetalización - Hidrólisis

Reactivo de acoplamiento - (Si  $R^2$  y/o  $R^3$  contiene grupos amino protegidos) 1) Desprotección 2) Alquilación, acilación o sulfonylación

En donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , y V son como se definen anteriormente, Rc representa un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , y X representa un átomo de cloro o un átomo de bromo.

La reacción del paso C-1 (reacción de alquilación) puede  
5 llevarse a cabo bajo las condiciones mostradas en la siguiente literatura (Adv. Synth. Catal., 348, 686-690 (2006)). Este paso implica agitar el compuesto (A1) durante 0.5 a 48 horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento utilizando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un  
10 reactivo de alquilación, un catalizador de paladio, y un ligando en un disolvente inerte a la reacción para obtener el compuesto (C1). Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a temperatura ambiente a  $80^{\circ}\text{C}$  durante 0.5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está  
15 particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción. Ejemplos de los mismos 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 amina terciaria de trialquil aluminio- tales como aductos de octano de trimetil aluminio-1,4-diazabicyclo [2.2.2] y aductos de octano de trietil aluminio-1,4-diazabicyclo  
5 [2.2.2]. Ejemplos del catalizador de paladio pueden incluir tris (dibencilidenacetona) dipaladio y tetrakis (trifenilfosfina) paladio. Ejemplos del ligando incluyen 2-(diciclohexilfosfino) -2'- (dimetilamino) bifenilo (DavePhos), 2-diciclohexilfosfino-2', 4 ', 6'-triisopropil-bifenilo  
10 (Xphos), y 2-di-terc-butilfosfino-2', 4', 6'-triisopropil-bifenilo (t-BuXPhos).

El Paso C-2 puede llevarse a cabo de la misma manera que en el paso A-2.

El Paso C-3 puede llevarse a cabo de la misma manera que en  
15 el paso A-3.

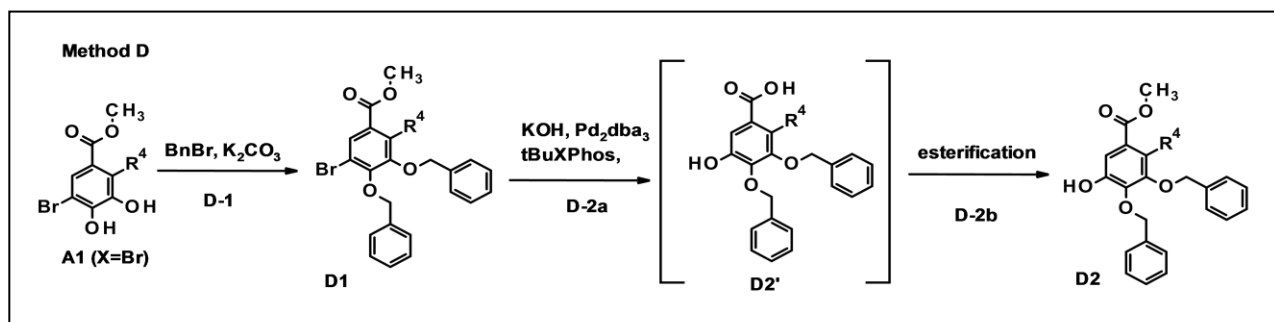
El Paso C-4 se puede llevar a cabo de la misma manera que en el paso A-4.

El Paso C-5 puede llevarse a cabo de la misma manera que en el paso A-5.

El Método D es un método que emplea el compuesto (A1) (X = Br) sintetizado por el método A como material de partida y  
5 consiste en convertir el átomo de bromo a un grupo hidroxilo para producir un compuesto intermedio alcoxi (D4), y adicionalmente llevar a cabo la cetilización (D-5), la hidrólisis (D-6), la amidación (D-7), y la conversión de un grupo amino (D-8) de la misma manera que en el método A para  
10 producir el compuesto (D7) o el compuesto (D8). Dependiendo de las propiedades del compuesto, los pasos pueden ser realizados en un orden diferente de tal manera que el compuesto (D5) se somete primero al paso D-8, seguido del paso D-6 (hidrólisis) y el paso 7-D (reacción de amidación).

15 [Fórmula 9]

Método D



Alquilación - Cetalización - Hidrólisis

5

Esterificación - Alquilación - cetalización - hidrólisis -

Reactivo de acoplamiento - (Si  $R^2$  y/o  $R^3$  contiene grupos amino

10 protegidos) 1) Desprotección 2) Alquilación, acilación o

sulfonilación

En donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , y V son como se definen  
anteriormente, y  $R_d$  representa un grupo alquilo  $C_1$ - $C_6$ .

Paso D-1 (Protección con bencil éter):

15 El compuesto (D1) se puede obtener de la misma manera que en  
el paso B-1 usando el compuesto (A1) y una cantidad igual o  
una cantidad en exceso de un haluro de bencilo.

Paso D-2a (Reacción de sustitución):

Este paso implica agitar el compuesto (D1) durante 0.5 a 48 horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento utilizando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un hidróxido de metal alcalino, un catalizador de paladio, y un ligando en un

5 disolvente inerte a la reacción para obtener el compuesto (D2). Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a temperatura ambiente a 80°C durante 0.5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción.

10 Ejemplos de los mismos pueden incluir tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, agua, y mezclas de los mismos. Los ejemplos del hidróxido de metal alcalino incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, e hidróxido de litio. Ejemplos del catalizador de paladio pueden incluir

15 tris (dibencilidenacetona) dipaladio y tetrakis (trifenilfosfina) paladio. Ejemplos del ligando incluyen 2-(diciclohexilfosfino) -2'- (dimetilamino) bifenilo (DavePhos), 2-diciclohexilfosfino-2', 4 ', 6'-triisopropil-bifenilo

(Xphos), y 2-di-terc-butilfosfino-2', 4', 6'-triisopropil-bifenilo (t-BuXPhos).

Si se obtiene el compuesto (D2') mediante la hidrólisis de un éster en el paso D-2a, el éster de metilo se puede sintetizar  
5 de nuevo en el paso D-2b.

Paso D-2b (Esterificación de metilo):

Este paso implica agitar el compuesto (D2') durante 0.5 a 48 horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento en presencia de un ácido en un disolvente de metanol para obtener el  
10 compuesto (D2). Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a 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  
15 ácido p-toluenosulfónico.

Paso D-3 (Reacción de alquilación):

Este paso consiste en obtener el compuesto (D3) de la misma manera que en el paso B-1 usando el compuesto (D2) y una

cantidad igual o una cantidad en exceso de un haluro de alquilo o ácido dialquilsulfúrico, etc.

Cuando Rd representa un grupo metilo, el compuesto (D3) puede ser sintetizado por la metilación del compuesto (D2') en un  
5 paso de la misma manera que en el paso B-1.

Paso D-4 (Reacción de desprotección):

Este paso implica agitar el compuesto (D3) durante 0.5 a 24 horas bajo una atmósfera de hidrógeno bajo enfriamiento o bajo calentamiento utilizando un catalizador de reducción en  
10 un disolvente inerte a la reacción para obtener el compuesto (D4). Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a temperatura ambiente a 40°C durante 0.5 a 6 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción.  
15 Ejemplos de los mismos pueden incluir metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, agua, y mezclas de los mismos. Ejemplos del catalizador de reducción incluyen

paladio-carbono, níquel Raney, platino-carbono, y óxido de platino.

El Paso D-5 puede llevarse a cabo de la misma manera que en el paso A-2.

5 El Paso D-6 puede llevarse a cabo de la misma manera que en el paso A-3.

El Paso D-7 puede llevarse a cabo de la misma manera que en el paso A-4.

El Paso D-8 puede llevarse a cabo de la misma manera que en  
10 el paso A-5.

El Método E es un método que implica someter el compuesto (E0) a dicloración (E-1) y esterificación (E-2) para producir el compuesto (E2), y adicionalmente llevar a cabo la cetilización (E-3), la hidrólisis (E-4), la amidación (e-5),  
15 y la conversión de un grupo amino (E-6) de la misma manera que en el método a para producir el compuesto (E6).

Dependiendo de las propiedades del compuesto, los pasos pueden ser realizados en un orden diferente de tal manera que

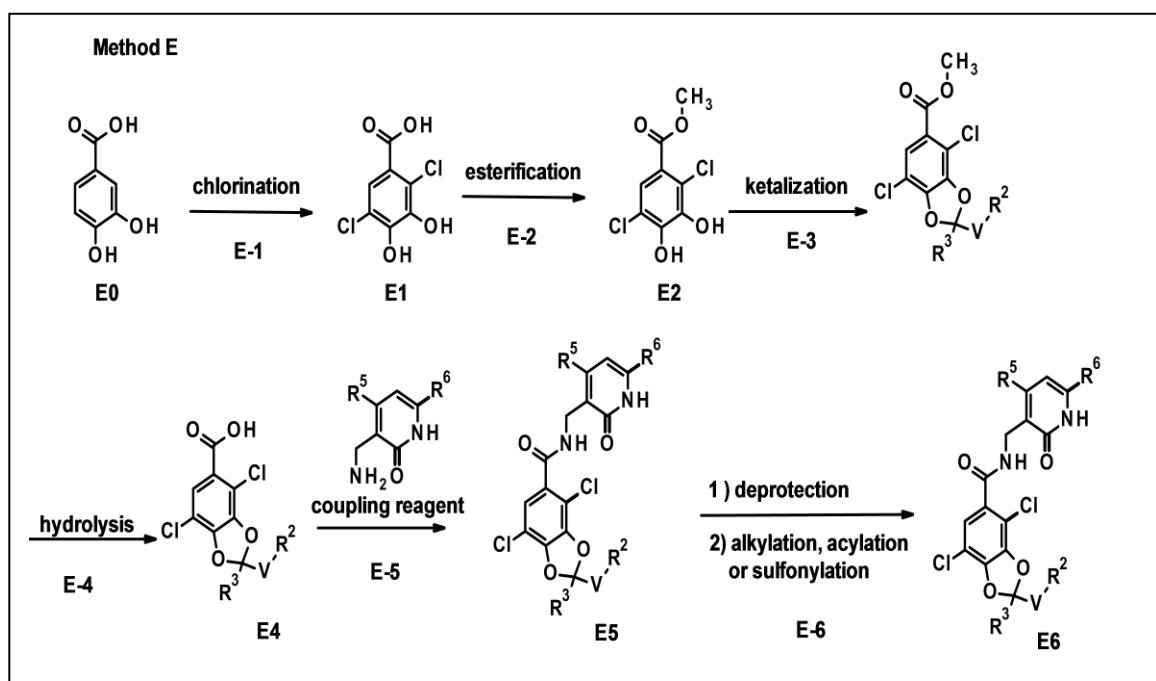
el compuesto (E3) se somete primero el paso E-6, seguido del paso E-4 (hidrólisis) y el paso E-5 (reacción de amidación).

[Fórmula 10]

Método E

5

10



Cloración - esterificación - cetalización - hidrólisis -

15 reactivo de acoplamiento - 1) desprotección 2) alquilación, acilación o sulfonylación

En donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , y V son como se definen anteriormente.

Paso E-1 (Reacción de cloración):

Este paso implica agitar el compuesto (E0) durante 0.5 a 24 horas bajo enfriamiento o bajo calentamiento utilizando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un agente de cloración en un disolvente inerte a la reacción para obtener  
5 el compuesto E2. Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a 0 a 80°C durante 0.5 a 12 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción. Ejemplos de los mismos pueden incluir tetrahidrofurano,  
10 diclorometano, ácido acético, acetato de etilo, y mezclas de los mismos. Los ejemplos del reactivo de cloración incluyen cloruro de sulfurilo y cloro.

El Paso E-2 puede llevarse a cabo de la misma manera que en el paso D-2b.

15 El Paso E-3 puede llevarse a cabo de la misma manera que en el paso A-2.

El Paso E-4 puede llevarse a cabo de la misma manera que en el paso A-3.

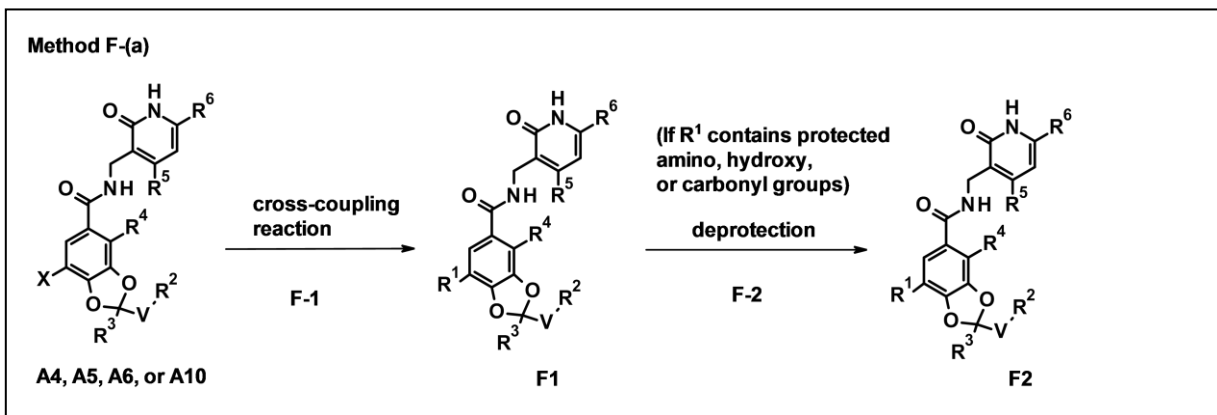
El Paso E-5 puede llevarse a cabo de la misma manera que en el paso A-4.

El Paso E-6 puede llevarse a cabo de la misma manera que en el paso A-5.

5 El Método F-(a) es un método que consiste en someter el compuesto (A4), el compuesto (A5), el compuesto (A6), o el compuesto (A10) obtenido por el método mencionado anteriormente a una reacción de acoplamiento cruzado usando un catalizador de metal de transición o similar, para  
10 producir el compuesto (F1). Cuando R<sup>1</sup> contiene un grupo amino protegido, un grupo hidroxilo, o un grupo carbonilo, el compuesto correspondiente (F2) puede ser producido por desprotección.

[Fórmula 11]

15 Método F-(a)



Reacción de acoplamiento cruzado - Si R1 contiene grupos amino, hidroxilo o carbonilo protegidos) Desprotección

En donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , y V son como se definen  
5 anteriormente, y X representa un átomo de cloro o un átomo de bromo.

Paso F-1 (Reacción de acoplamiento cruzado):

Este paso implica agitar el compuesto (A4), el compuesto (A5),  
el compuesto (A6), o el compuesto (A10) durante 0.5 a 24  
10 horas bajo 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 de ácido borónico (por acoplamiento de Suzuki-Miyaura), un reactivo orgánico de estaño (por acoplamiento de Stille) o un  
15 compuesto de alqueno (por reacción de Heck) en presencia de una base en un disolvente inerte a la reacción para obtener el compuesto (F1). Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a 60 a 120°C durante 0.5 y 12 horas. El

disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción. Ejemplos de los mismos pueden incluir metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, agua, N, N-  
5 dimetilformamida, dimetilsulfóxido, benceno, tolueno, xileno, y mezclas de los mismos. Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen dipaladio tetrakis (trifenilfosfina) paladio, [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio, tris (dibencilideneacetona), acetato de paladio, acetylacetonato  
10 de paladio y bis (trifenilfosfina) paladio. Ejemplos del catalizador de níquel incluyen [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloruro de níquel y bis (trifenilfosfina) níquel. Ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo [5.4.0]  
15 -7-undeceno (DBU), y 1,5-diazabicyclo [4.3.0] -5-noneno (DBN), y bases inorgánicas tales como bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de

sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, fosfato de potasio y fosfato de sodio.

Paso F-2 (Desprotección):

(Cuando  $R^1$  contiene un grupo amino protegido)

5 Este paso puede llevarse a cabo de la misma manera que en el paso A-5 (1).

(Cuando  $R^1$  contiene un grupo hidroxil protegido)

Este paso puede llevarse a cabo de la misma manera que en el paso A-7 (1).

10 (Cuando  $R^1$  contiene un grupo carbonilo protegido)

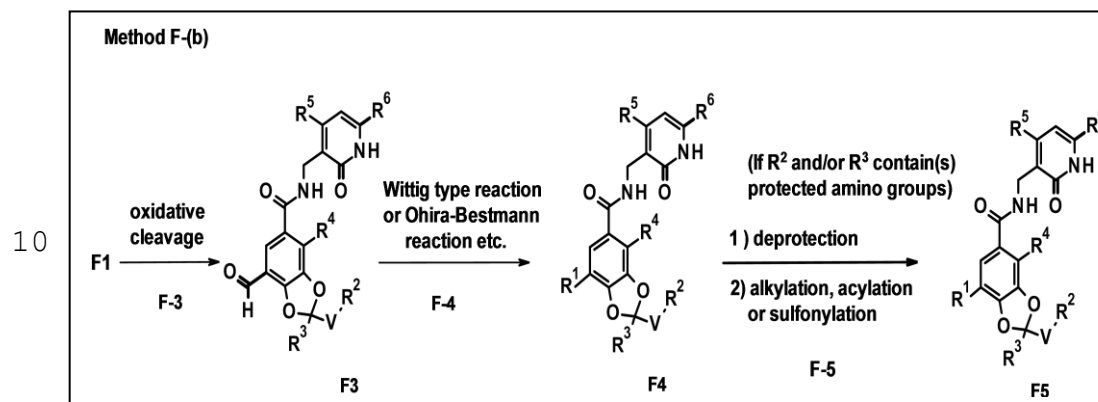
Este paso puede llevarse a cabo de la misma manera que en el paso A-6 (1).

El Método F-(b) es un método que consiste en convertir el compuesto (F1) obtenido por el método de F-(a) en el cual el  
15 sustituyente  $R^1$  es un grupo vinilo, a un aldehído mediante disociación oxidativa (F-3), seguida del paso F-4 de producir un compuesto de alqueno a través de reacción de tipo Wittig o la producción de un compuesto alquino mediante el uso del

método de Seyferth-Gilbert (o el método de Ohira-Bestmann) o similares. Cuando  $R^2$  o  $R^3$  en el compuesto (F4) contiene un grupo amino protegido, el compuesto F5 puede ser producido por la eliminación del grupo protector, seguido de alquilación, acilación, sulfonilación, o similares (F-5).

[Fórmula 12]

Método F-(b)



Escisión oxidativa - Reacción tipo Wittig o reacción de Ohira-Bestmann, etc. - Si  $R^2$  y/o  $R^3$  contienen grupos amino protegidos) 1) Desprotección 2) Alquilación, acilación o sulfonilación

15

En donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , y V son como se definen anteriormente.

Paso F-3 (Reacción de escisión oxidativa):

Este paso implica agitar el compuesto (F1) durante 0.5 a 48 horas bajo condiciones de enfriamiento o de calentamiento utilizando un catalizador de oxidación y una cantidad igual o una cantidad en exceso de un agente oxidante en un disolvente  
5 inerte a la reacción para obtener el compuesto (F3). Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a 0 a 40°C durante 0.5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción. Ejemplos de los mismos  
10 pueden incluir tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, agua, y mezclas de los mismos. Ejemplos del catalizador de oxidación incluyen tetróxido de osmio y tetróxido de osmio microencapsulado. Los ejemplos del agente oxidante incluyen peryodato sódico y peryodato de potasio.

15 Paso F-4:

(En el caso de sintetizar alqueno)

Este paso implica agitar el compuesto (F3) durante 0.5 a 24 horas bajo condiciones de enfriamiento o de calentamiento

utilizando una cantidad igual o una cantidad en exceso de un reactivo de Wittig correspondiente, el reactivo de Horner-Wadsworth-Emmons, o similares en presencia de una base en un disolvente inerte a la reacción para obtener el compuesto (F4). Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a -78°C a temperatura ambiente durante 0.5 a 12 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción. Ejemplos de los mismos pueden incluir éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, y mezclas de los mismos. Ejemplos de la base incluyen n-butil-litio, sec-butil-litio, terc-butil-litio, diisopropilamida de litio (LDA), litio bis (trimetilsilil) amida (LHMDS), hidruro de sodio, terc-butoxido de potasio, 1,8-diazabicyclo [5.4.0] -7-undeceno (DBU), y 1,5-diazabicyclo [4.3.0] -5-noneno (DBN).

(En el caso síntesis de alquino)

Este paso implica agitar el compuesto (F3) durante 0.5 a 48 horas bajo condiciones de enfriamiento o de calentamiento

utilizando una cantidad igual o una cantidad en exceso de dimetil diazometilfosfonato (reactivo de Seyferth-Gilbert), dimetil (1-diazo-2-oxopropil) fosfonato (reactivo de Ohira-Bestmann), o similares en presencia de una base en un

5 disolvente inerte a la reacción para obtener el compuesto (F4). Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a  $-78^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente durante 0.5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción.

10 Ejemplos de los mismos pueden incluir éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, metanol, etanol, y mezclas de los mismos. Ejemplos de la base incluyen n-butil-litio, terc-butoxido de potasio, carbonato de sodio, y carbonato de potasio.

15 Alternativamente, el compuesto (F3) se puede agitar durante 0.5 a 48 horas bajo condiciones de enfriamiento o de calentamiento utilizando una cantidad igual o una cantidad en exceso de tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en un

disolvente inerte a la reacción para obtener un intermedio de dibromoolefina, y este intermedio puede ser tratado con una cantidad en exceso de una base para obtener el compuesto (F4) (método de Corey-Fuchs). Este compuesto se obtiene

5 preferiblemente por agitación a 0°C a temperatura ambiente durante 0.5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción. Ejemplos de los mismos incluyen diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, éter

10 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 el paso de tratar el intermedio de dibromoolefina con una

15 base para obtener el compuesto F4. Los ejemplos de la base utilizada en esta reacción incluyen n-butil-litio, sec-butil-litio y terc-butil-litio.

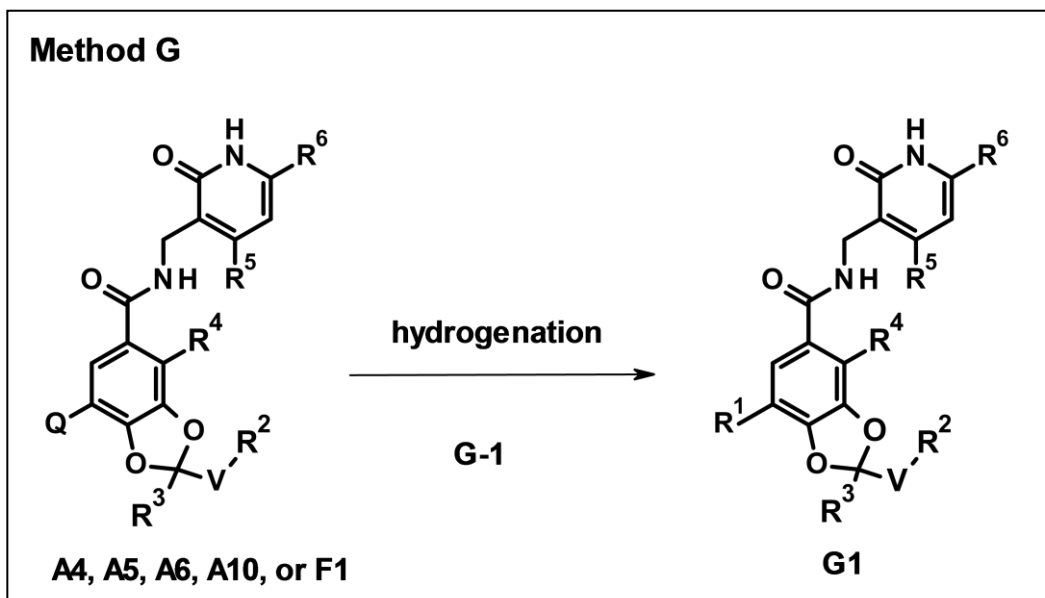
El Paso F-5 puede llevarse a cabo de la misma manera que en el paso A-5.

El Método G es un paso que implica deshalogenar el compuesto (A4), el compuesto (A5), el compuesto (A6), el compuesto (A10), o el compuesto (F1) (cuando el sustituyente  $R^1$  es un átomo de cloro, un bromo átomo, o un grupo alquenilo  $C_2-C_6$ ) obtenido por los métodos mencionados anteriormente a través de una reacción de hidrogenación o reducción del doble enlace para producir el compuesto (G1).

[Fórmula 13]

Método G

15



### Hidrogenación

En donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , y V son como se definen anteriormente, y Q representa un átomo de cloro, un átomo de  
5 bromo, o un grupo alquilo  $C_2-C_6$ .

### Paso G:

Este paso implica agitar el compuesto (A4), el compuesto (A5), el compuesto (A6), el compuesto (A10), o el compuesto (F1) (cuando el sustituyente  $R^1$  es un grupo alquenoilo  $C_2-C_6$ )  
10 durante 0,5 a 48 horas bajo una atmósfera de hidrógeno bajo condiciones de enfriamiento o de calentamiento utilizando un catalizador de reducción en un disolvente inerte a la reacción para obtener el compuesto (G1). Este compuesto se obtiene preferiblemente por agitación a temperatura ambiente  
15 a 40°C durante 0,5 a 24 horas. El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a la reacción. Ejemplos de los mismos pueden incluir tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-

dioxano, agua, metanol, etanol, y mezclas de los mismos.

Ejemplos del catalizador de reducción incluyen paladio-carbono, níquel Raney, platino-carbono, y óxido de platino.

Los compuestos producidos por estos métodos pueden cada uno

5 ser aislados y purificados mediante un método conocido en la técnica, por ejemplo, extracción, precipitación, destilación, cromatografía, cristalización fraccionada, o recristalización.

Cuando cada compuesto o intermedio para la producción tiene carbono asimétrico, están presentes

10 enantiómeros. Estos enantiómeros pueden cada uno ser aislados y purificados por un método rutinario, tales como cristalización fraccionada (resolución de sal) por recristalización con una sal apropiada, o cromatografía en columna. Ejemplos de referencias para el método para la  
15 resolución de un racemato de enantiómeros incluyen J. Jacques y otros "Enantiómeros, Racematos y Resolución, John Wiley and Sons, Inc."

Ejemplos

Las abreviaturas en los Ejemplos de Referencia y Ejemplos son las siguientes: Me = metilo, tBu = terc-butilo, y TBDMS = terc-butildimetilsililo.

Ejemplo de Referencia 1 (Paso A-1)

5 Metil 5-bromo-3,4-dihidroxi-2-metilbenzoato (Ala: X = Br, R4 = Me)

Metil 3,4-dihidroxi-2-metilbenzoato (43,1 g, 237 mmol) se disolvió en ácido acético (250 ml) y diclorometano (250 ml).

A la solución se añadió una solución de bromo (37,8 g, 237  
10 mmol) en diclorometano (20 ml) gota a gota durante 15 minutos bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 horas. Bromo (3,78 g, 23,7 mmol) se añadió además a la misma, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas bajo enfriamiento con hielo. Después, se añadió agua  
15 con hielo a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de sulfito de sodio y 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, 82% de rendimiento).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.47 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.61 (1H, br s), 5.83 (1H, br s), 7.67 (1H, s).

5 MS (ESI)  $m/z$ : 259, 261 (M-H) $^-$ .

#### Ejemplo de Referencia 2 (Paso A-1)

Metilo 5-cloro-3,4-dihidroxi-2-metilbenzoato (Alb: X = Cl, R4 = Me)

Metil 3,4-dihidroxi-2-metilbenzoato (12,1 g, 66,2 mmol) se  
10 disolvió 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  
añadió p-anisol (7,15 g, 66,2 mmol) a la misma, y la mezcla  
se agitó adicionalmente durante 15 minutos. La solución de  
15 reacción se lavó con agua y 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, 56% de rendimiento).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.34 (3H, s), 3.76 (3H, s), 7.36 (1H, s), 9.11 (1H, br s), 9.96 (1H, br s).

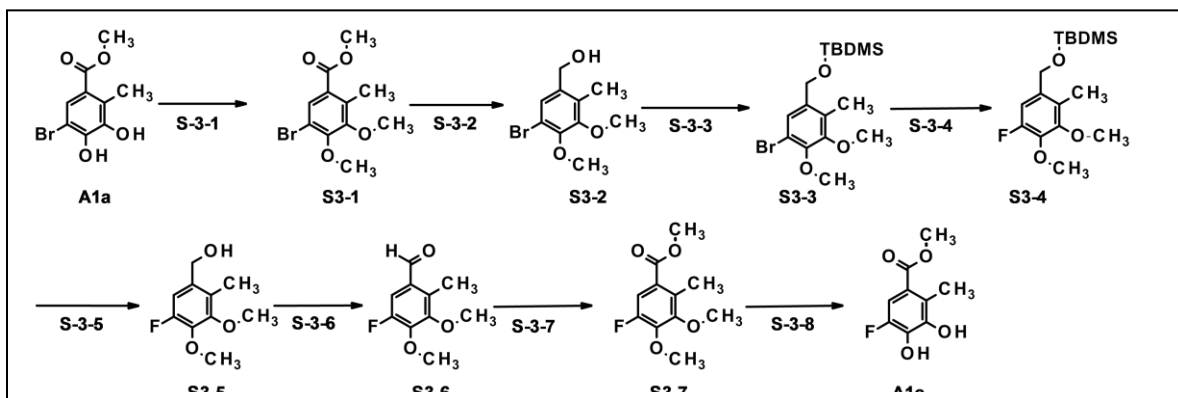
5 MS (ESI)  $m/z$ : 215 (M-H) $^-$ .

### Ejemplo de Referencia 3

Metil 5-fluoro-3,4-dihidroxi-2-metilbenzoato (Alc: X = F, R4 = Me)

[Fórmula 14]

10



Metil 5-bromo-3,4-dimetoxi-2-metilbenzoato (S3-1)

15 El compuesto (Ala) (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 de potasio (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. El acetato de etilo se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico diluido, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90:10 → 50:50) para obtener el compuesto del título (3,29 g, 11,4 mmol, 99% de rendimiento).

(Paso S-3-2)

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

Metil 5-bromo-3,4-dimetoxi-2-metilbenzoato (1,00 g, 3,46 mmol) sintetizado en el paso S-3-1 se disolvió en tolueno (20 ml). Después de enfriar la solución a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se añadió una solución de 1,0 mol/L de hidruro de diisobutilaluminio en hexano (6,65 ml, 6,92 mmol) a la misma, y la mezcla se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 0,5 horas. La solución de reacción se

inactivó mediante la adición de una solución acuosa de sal Rochelle, y la temperatura de la solución de reacción se elevó a temperatura ambiente. A continuación, el sólido depositado se retiró por filtración. El filtrado se secó  
5 sobre sulfato de sodio, y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,903 g, 3,46 mmol, 100% de rendimiento).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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  
10 (1H, s).

(Paso S-3-3)

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

(5-Bromo-3,4-dimetoxi-2-metilfenil) metanol (0,903 g, 3,46  
15 mmol) sintetizado en el paso S-3-2 se disolvió 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.

El acetato de etilo se añadió a la solución de reacción, y la capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada y después

5 se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90:10 → 50:50) para obtener el compuesto del título (1,22 g, 3,25 mmol, 93% de rendimiento).

10 (Paso S-3-4)

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

Una solución de (5-bromo-3,4-dimetoxi-2-metilfenil) metoxi-terc-butildimetilsilano (1,22 g, 3,25 mmol) sintetizado en el  
15 paso S-3-3 en tetrahidrofurano (20 ml) se enfrió a -78°C. Se añadió una solución de 1,6M de n-butil-litio en hexano (1,67 ml, 2,66 mmol) gota a gota, y después la mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 minutos. Se añadió una solución de

N-fluorobencenosulfonimida (1,09 g, 3,46 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) gota a gota, 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

5 temperatura de la solución de reacción se elevó a la temperatura ambiente, seguido de extracción mediante la adición de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de

10 sodio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90:10 → 50:50) para obtener el compuesto del título (0,738 g, 2,35 mmol, 88% de rendimiento).

15 (Paso S-3-5)

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

A terc-butil - [(5-fluoro-3,4-dimetoxi-2-metilfenil) metoxi] dimetilsilano (0,738 g, 2,35 mmol) sintetizado en el paso S-

3-4, se añadió una solución de 1M 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  
5 cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 70:30 → 20:80) para obtener el compuesto del título (0,340 g, 1,70 mmol, 70% de rendimiento).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70 (1H, br s), 2.18 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.94 (3H, s) 4.60-4.67 (2H, m), 6.93 (1H, d,  $J$  =  
10 11.6 Hz).

(Paso S-3-6)

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

(5-fluoro-3,4-dimetoxi-2-metilfenil) metanol (0,340 g, 1,70 mmol) sintetizado en el paso S-3-5 y trietilamina (0,137 g, 1,36 mmol) se disolvieron en diclorometano (2 ml). A la  
15 solución, se añadieron sulfóxido de dimetilo (0,4 ml) y  $\text{SO}_3$ -piridina (0,162 g, 1,02 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 1 hora enfriando 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 capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y  
5 solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 75:25 → 50:50) para obtener el compuesto del título (0,313 g, 1,57  
10 mmol, 93% de rendimiento).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.54 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.07 (3H, s), 7.37 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 10.17 (1H, s).

(Paso S-3-7)

Metil 5-fluoro-3,4-dimetoxi-2-metilbenzoato (S3-7)

15 5-fluoro-3,4-dimetoxi-2-metilbenzaldehído (0,313 g, 1,57 mmol) sintetizado en el paso S-3-6 se disolvió en metanol anhidro (6 ml). A la solución, se añadieron hidróxido de potasio (0,266 g, 4,73 mmol) y yodo (0,521 g, 2,05 mmol) bajo

enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bisulfito de sodio a la misma hasta que el color rojo marrón desapareció, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica  
5 se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de  
10 etilo = 75:25 → 50:50) para obtener el compuesto del título (0,325 g, 1,42 mmol, 90% de rendimiento).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.46 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s) 4.02 (3H, s), 7.46 (1H, d,  $J = 11.9$  Hz).

(Paso S-3-8)

15 Metil 5-fluoro-3,4-dihidroxi-2-metilbenzoato (compuesto (A1c):  $X = \text{F}$ ,  $R_4 = \text{Me}$ )

Metil 5-fluoro-3,4-dimetoxi-2-metilbenzoato (0,325 g, 1,42 mmol) sintetizado en el paso S-3-7 se disolvió en

diclorometano (6 ml). Después de enfriar la solución a 78°C, una solución de 1M de tribromuro de boro en diclorometano (3,55 mL, 3,55 mmol) se añadió a la misma, 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 añadió agua a la misma, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,265 g, 1,32 mmol, 93% de rendimiento).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.48 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.32 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz).

#### 15 Ejemplo de Referencia 4 (Paso C-1)

Metil 3,4-dihidroxi-2,5-dimetilbenzoato (Ald: 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, bis (trimetil aluminio) -1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano (5,40 g, 21,1 mmol), tris 5 (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (0,181, 0,198 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',4', se añadieron 6'-triisopropilbifenilo (0,188 g, 0,395 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo a 75°C durante 3 horas bajo la corriente de nitrógeno. La solución de reacción se llevó de nuevo a temperatura 10 ambiente y se inactivó mediante la adición de 1N de ácido clorhídrico. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la concentración a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por 15 cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80:20 → 60:40) para obtener el compuesto del título (2,23 g, 11,4 mmol, 86% de rendimiento).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.24 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.23 (1H, br s), 5.58 (1H, br s), 7.39 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 195 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

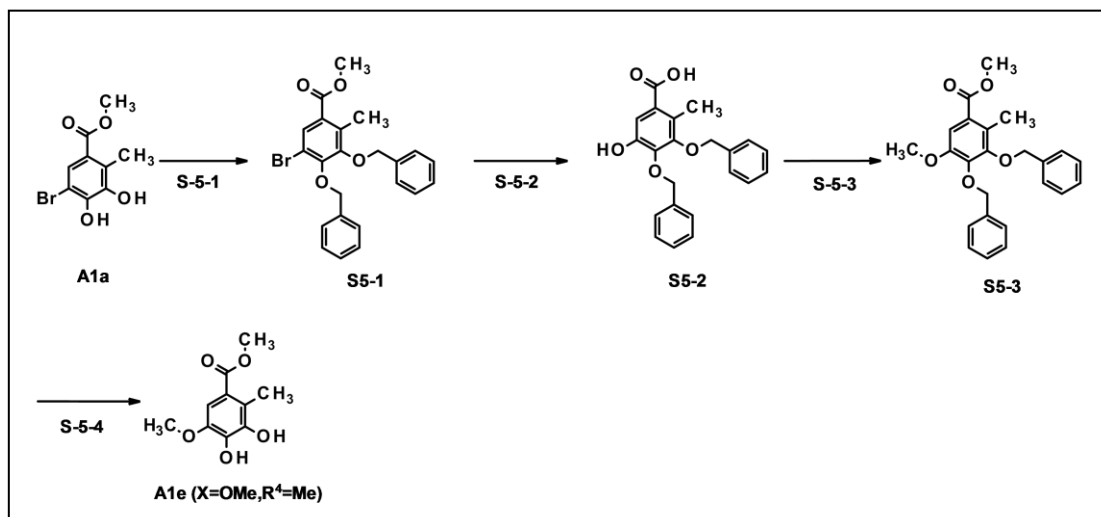
# Ejemplo de Referencia 5

5 Metil 3,4-dihidroxi-5-metoxi-2-metilbenzoato (A1e: X = OMe, R4 = Me)

10

[Fórmula 15]

15



(Paso S-5-1)

Metil 3,4-dibenciloxi-5-bromo-2-metilbenzoato (S5-1)

Se obtuvo el compuesto del título (0,550 g, 1,24 mmol, 64% de  
5 rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso S-  
3-1 utilizando 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).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.46 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.97  
10 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.30-7.53 (10H, m), 7.50 (1H, s)

(Paso S-5-2)

3,4-dibenciloxi-5-hidroxí-2-ácido metilbenzoico (S5-2)

Metil 3,4-dibenciloxi-5-bromo-2-metilbenzoato (0,150 g, 0,340  
mmol) sintetizado en el paso S-5-1 se disolvió en un  
15 disolvente mezclado de 1,4-dioxano: agua (4:1). A la solución,  
se añadieron hidróxido de potasio (0,095 g, 1,70 mmol), tris  
(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (0,031 g, 0,034 mmol), y  
2-di-terc-butilfosfino-2', 4', 6'-triisopropil-bifenilo

(0,028 g, 0,068 mmol), y la mezcla se agitó a 90°C durante 3 horas. La solución de reacción se neutralizó, seguida de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y  
5 solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,123 g, 0,340 mmol, 100% de rendimiento).

(Paso S-5-3)

10 Metil 3,4-dibenciloxi-5-metoxi-2-metilbenzoato (S5-3)

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

15 (Paso S-5-4)

Metil 3,4-dihidroxí-5-metoxí-2-metilbenzoato (compuesto  
(Ale): X = OMe, R4 = Me)

Etil 3,4-dibenciloxi-5-metoxi-2-metilbenzoato (0,133 g, 0,340 mmol) sintetizado en el paso S-5-3 se disolvió en metanol (2 ml). A la solución, se añadió 7,5% de paladio en carbono, y la mezcla se agitó durante 1 hora bajo 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, 100% de rendimiento).

#### Ejemplo de referencia 6

Metil 2,5-dicloro-3,4-dihidroxibenzoato (compuesto (E2))

10 (Paso S-6-1)

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

A una solución de 3,4-hirato de ácido dihidroxibenzoico (12,2 g, 70,8 mmol) en ácido acético (45 ml), se añadió cloruro de sulfurilo (14,0 ml, 173 mmol) gota a gota a 50°C más de 30 minutos, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y después la materia 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, 17% de rendimiento).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7.37 (1H, s), 9.95 (1H, br s), 10.42 (1H, br s).

5 MS (APCI)  $m/z$ : 221 (M-H) $^-$ .

(Paso S-6-2)

Metil 2,5-dicloro-3,4-dihidroxibenzoato (compuesto (E2))

A una solución de 2,5-dicloro-3,4-ácido dihidroxibenzoico (2,68 g, 12,0 mmol) sintetizado en el paso S-6-1 en metanol  
10 (30 ml), se añadió ácido sulfúrico (1,40 mL, 26,3 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, se añadió luego acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato  
15 de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,89 g, 11,4 mmol, 95% de rendimiento).

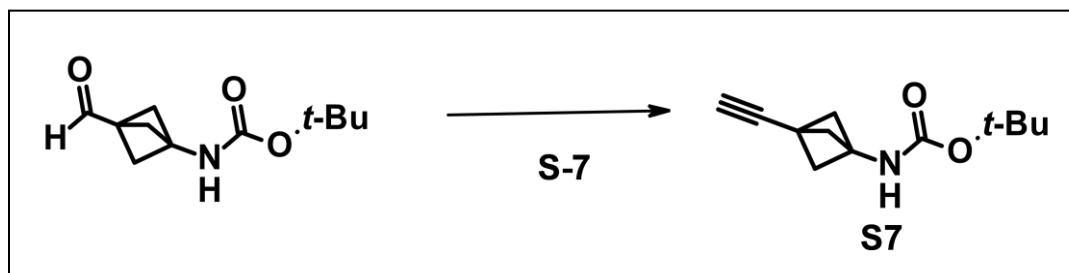
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.76 (3H, s), 7.37 (1H, s).

MS (APCI)  $m/z$ : 235 (M-H)<sup>-</sup>.

Ejemplo de Referencia 7

Terc-butil N- (1-etinil-3-biciclo [1.1.1] pentanilo)  
carbamato (S7)

5 [Fórmula 16]



A una solución de terc-butilo (3-formilbiciclo [1.1.1] pent-  
1-il) carbamato (0,697 g, 3,30 mmol) en metanol (20 ml), se  
añadieron carbonato de potasio (0,957 g, 6,92 mmol) y 1-  
diaz-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 capa orgánica se lavó con  
solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de  
sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a  
presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 → 82:18) para obtener el compuesto del título (0,564 g, 2,72 mmol, 82% de rendimiento).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44 (9H, s), 2.16 (1H, s), 2.29 (6H, s), 4.95 (1H, br s).

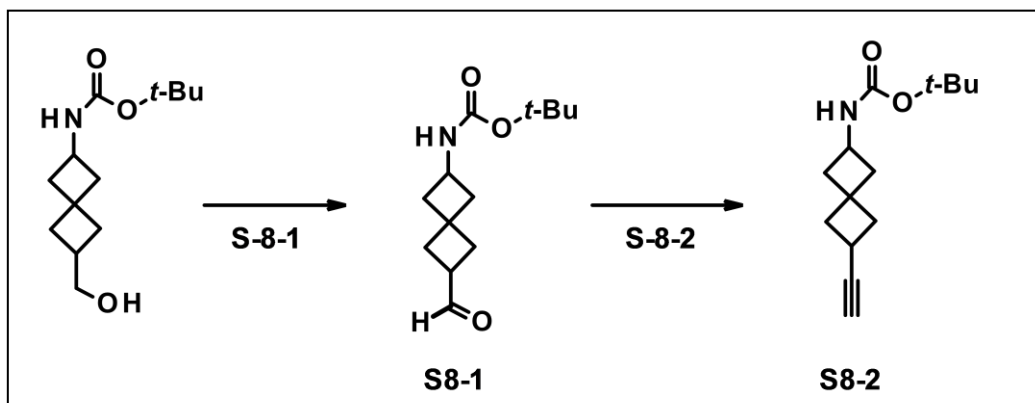
#### Ejemplo de Referencia 8

Terc-butil N- (6-ethynylspiro [3.3] heptan-2-il) carbamato (S8-2)

10

[Fórmula 17]

15



(Paso S-8-1)

Terc-butil N- (6-formylspiro [3.3] heptan-2-il) carbamato  
(S8-1)

A una solución de terc-butil-N- [6- (hidroximetil) espiro  
[3.3] heptan-2-il] carbamato (3,10 g, 12,8 mmol) en  
5 diclorometano (62 ml), se añadió un reactivo de 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 de sodio a la solución de reacción,  
seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica  
10 se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de  
sodio y solución salina saturada y después se secó sobre  
sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por  
destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se  
purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato  
15 de etilo = 80:20) para obtener el compuesto del título (2,87  
g, 12,0 mmol, 93% de rendimiento).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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, br s), 9.69 (1H, d, J = 1.8 Hz).

(Paso S-8-2)

Terc-butil N- (6-ethynylspiro [3.3] heptan-2-il) carbamato

5 (S8-2)

Se obtuvo el compuesto del título (1,95 g, 8,29 mmol, 71% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el Ejemplo de Referencia 7 usando N- terc-butilo (6-formylspiro [3.3]

heptan-2-il) carbamato (2,80 g, 11,7 mmol) sintetizado en el

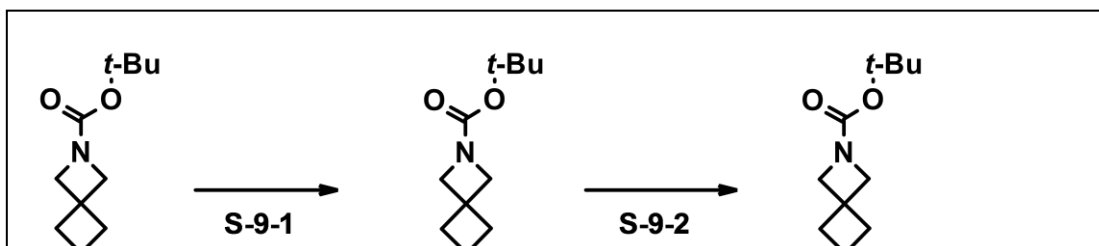
10 paso S-8-1.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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, br s).

Ejemplo de Referencia 9

15 Terc-butil 6-etinil-2-aza-espiro [3,3] heptano-2-carboxilato (S9-2)

[Fórmula 18]



5 (Paso S-9-1)

Terc-butil 6-formil-2-aza-espiro [3,3] heptano-2-carboxilato  
(S9-1)

Se obtuvo el compuesto del título (1,60 g, 7,10 mmol, 90% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso S-  
10 8-1 utilizando terc-butil-6- (hidroximetil) -2-aza-espiro  
[3,3] heptano-2-carboxilato (1,80 g , 7,92 mmol). El producto  
bruto obtenido se sometió al siguiente paso sin ser  
purificado.

(Paso S-9-2)

15 Terc-butil 6-etinil-2-aza-espiro [3,3] heptano-2-carboxilato  
(S9-2)

Se obtuvo el compuesto del título (0,95 g, 4,29 mmol, 60% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso S-7

utilizando terc-butil-6-formil-2-aza-espiro [3,3] heptano-2-carboxilato (1,60 g, 7,11 mmol) sintetizado en el paso S-9-1.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)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),

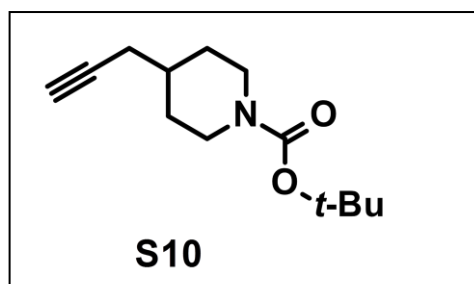
5 3.85-3.95 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 10

Terc-butilo 4-prop-2-ynylpiperidine-1-carboxilato (S10)

10

[Fórmula 19]



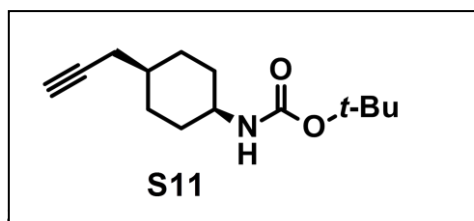
15 Se obtuvo el compuesto del título (3,24 g, 14,5 mmol, 77% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el Ejemplo de Referencia 7 usando terc-butílico del ácido 4- (2-oxoetil) piperidina-1-carboxilato (4,30 g, 18,9 mmol).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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).

5 Ejemplo de Referencia 11

Terc-butil N- (cis-4-prop-2-ynylcyclohexyl) carbamato (S11)

[Fórmula 20]



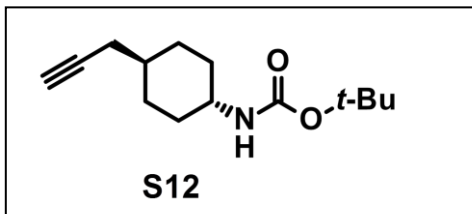
10 el título (1,20 g, 5,05 mmol, 55% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el Ejemplo de Referencia 7 usando terc-butil N-[cis-4- (2-oxoetil) ciclohexil] carbamato (2,20 g, 9,12 mmol ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 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, br s).

Ejemplo de Referencia 12

Terc-butil N- (trans-4-prop-2-ynylcyclohexyl) carbamato (S12)

[Fórmula 21]



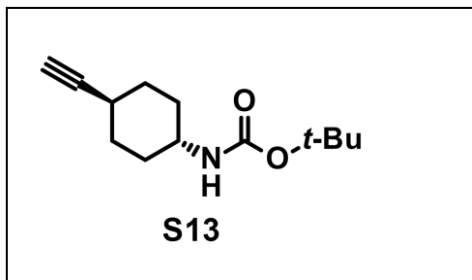
5 Se obtuvo el compuesto del título (1,14 g, 4,78 mmol, 66% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el Ejemplo  
de Referencia 7 usando terc-butyl N- [trans-4- (2-oxoetil)  
ciclohexil] carbamato (1,74 g, 7,22 mmol ).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.03-1.20 (4H, m), 1.44 (9H, s),  
10 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, br s).

Ejemplo de Referencia 13

Terc-butyl N- (trans-4-ethynylcyclohexyl) carbamato (S13)

15 [Fórmula 22]



Se obtuvo el compuesto del título (0,639 g, 2,86 mmol, 77% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el Ejemplo de Referencia 7 usando terc-butil N-(trans-4-formylcyclohexyl) carbamato (0,839 g, 3,69 mmol).

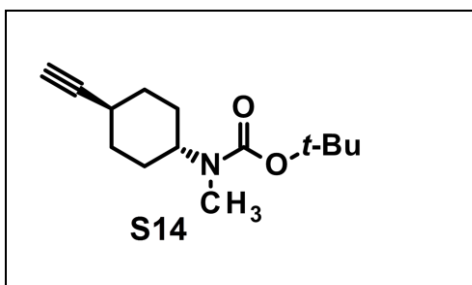
5 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.04-1.17 (2H, m), 1.42-1.55 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.94-2.05 (4H, m), 2.04 (1H, d, J = 2.5 Hz), 2.16-2.25 (1H, m), 3.34-3.50 (1H, m), 4.29-4.43 (1H, br s).

Ejemplo de Referencia 14

Terc-butil N- (trans-4-ethynylcyclohexyl) -N-metil-carbamato

10 (S14)

[Fórmula 23]



el título (2,50 g, 10,5 mmol, 69% de

15 rendimiento) a través de la misma reacción que en el Ejemplo de Referencia 7 usando terc-butil N-(trans-4-formylcyclohexyl) -N-metil-carbamato (3,70 g, 15,3 mmol )

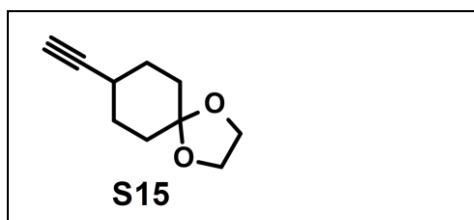
sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2003053933.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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,  $J = 2.5$   
5 Hz), 2.70 (3H, br s), 3.67-4.13 (1H, br m).

Ejemplo de Referencia 15

8-etinil-1,4-dioxaspiro [4.5] decano (S15)

10 [Fórmula 24]



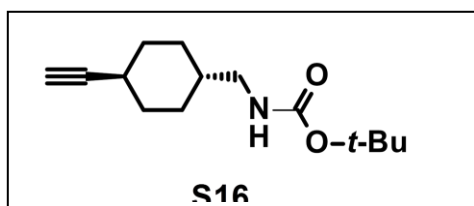
Se obtuvo el compuesto del título (1,69 g, 10,1 mmol, 82% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el Ejemplo  
15 de Referencia 7 usando 1,4-dioxaspiro [4.5] decano-8-  
carbaldehído (2,11 g, 12,4 mmol) sintetizado de acuerdo con  
la método descrito en el documento WO 2010132247.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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

5 Terc-butilo N - [(4-ethynylcyclohexyl) metil] carbamato (S16)

[Fórmula 25]



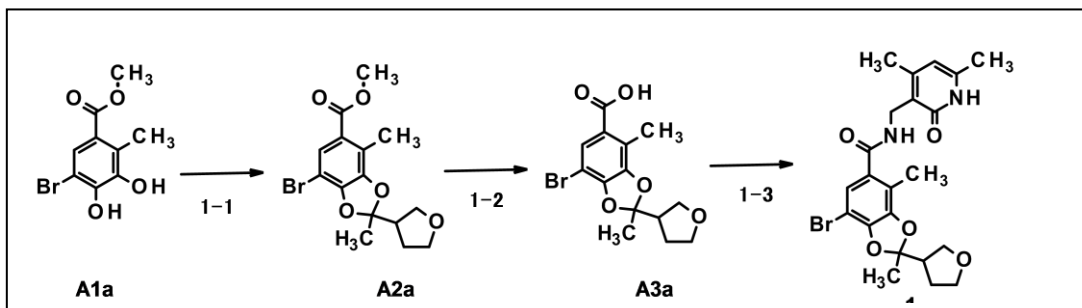
10 Se obtuvo el compuesto del título (1,97 g, 8,30 mmol, 86% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el Ejemplo de Referencia 7 usando terc-butil N- [(4-formylcyclohexyl) metil] carbamato (2,34 g, 9,70 mmol) sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2007103295.

15  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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, br m).

# Ejemplo 1

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

5 [Fórmula 26]



(Paso 1-1)

10 Metil 7-bromo-2,4-dimetil-2-(tetrahidrofuran-3-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxilato (A2a)

A una solución del compuesto (A1a) (1,00 g, 3,83 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 en tolueno (15 ml), se añadió trirrutenio (0) dodecacarbonilo (0,122 g, 0,192 mmol) y trifenilfosfina (0,101 g, 0,383 mmol), y la mezcla se agitó durante un tiempo en 120°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió una solución de 3-etiniltetrahidrofuran (1,11 g, 11,5 mmol) en tolueno (5 ml)

gota a gota, y la mezcla se agitó adicionalmente a 120°C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna  
5 de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95: 5 → 70:30) para obtener el compuesto del título (1,13 g, 3.16 mmol, 83% de rendimiento).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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  
10 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.87-3.96 (2H, m), 7.69 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 357, 359 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 1-2)

7-Bromo-2,4-dimetil-2- (tetrahydrofuran-3-yl) -1,3-  
benzodioxol-5-ácido carboxílico (A3a)

15 Al compuesto (A2a) (1,13 g, 3,16 mmol) sintetizado en el paso 1-1, se añadieron tetrahydrofurano (6 ml) y metanol (3 ml), además se añadió 2M de una solución de hidróxido de sodio acuoso (3,16 ml, 6,32 mmol), y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se neutralizó mediante la adición de 2M de ácido clorhídrico (3,16 ml, 6,32 mmol), seguido de extracción mediante la  
5 adición de diclorometano. La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,05 g, 3,07 mmol, 97% de rendimiento).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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  
10 (2H, m), 3.87-3.98 (2H, m), 7.84 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 341, 343 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

(Paso 1-3)

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

A una solución del compuesto (A3a) (1,05 g, 3,07 mmol) sintetizado en el paso 1-2 en dimetilformamida (10 ml), se añadieron 3-(aminometil) -4,6-dimetil-1H-piridin-2-ona

hidrocloruro (0,868 g, 4,60 mmol), 1-etil-3- (3-  
dimetilaminopropil) carbodiimida hidrocloruro (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 bajo una  
5 atmósfera de nitrógeno. Después de 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 de sílice gel en columna (hexano: acetato de  
10 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%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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,  
15 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).

MS (ESI) m/z: 477, 479 (M+H)<sup>+</sup>.

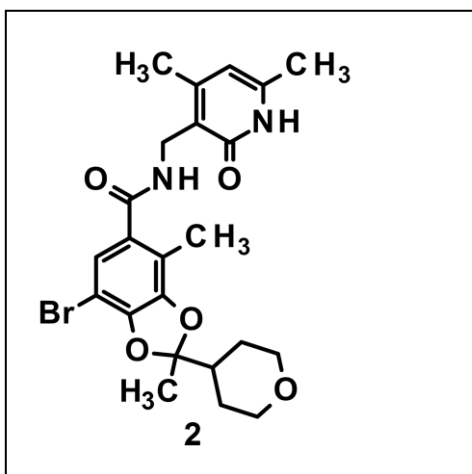
Ejemplo 2

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

5

[Fórmula 27]

10



Metil 7-bromo-2,4-dimetil-2- (tetrahidropiran-4-il) -1,3-

15 benzodioxol-5-carboxilato (A2b)

Se obtuvo el compuesto del título (0,861 g, 2,32 mmol, 61% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-1  
utilizando 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).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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  
5 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.01-4.08 (2H, m), 7.68 (1H, s).

(Paso 2-2)

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

Se obtuvo el compuesto del título (0,796 g, 2,23 mmol, 96% de  
10 rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-2  
utilizando el compuesto (A2b) (0,861 g, 2,32 mmol)  
sintetizado en el paso 2-1.

MS (ESI)  $m/z$ : 355, 357 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

(Paso 2-3)

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

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

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

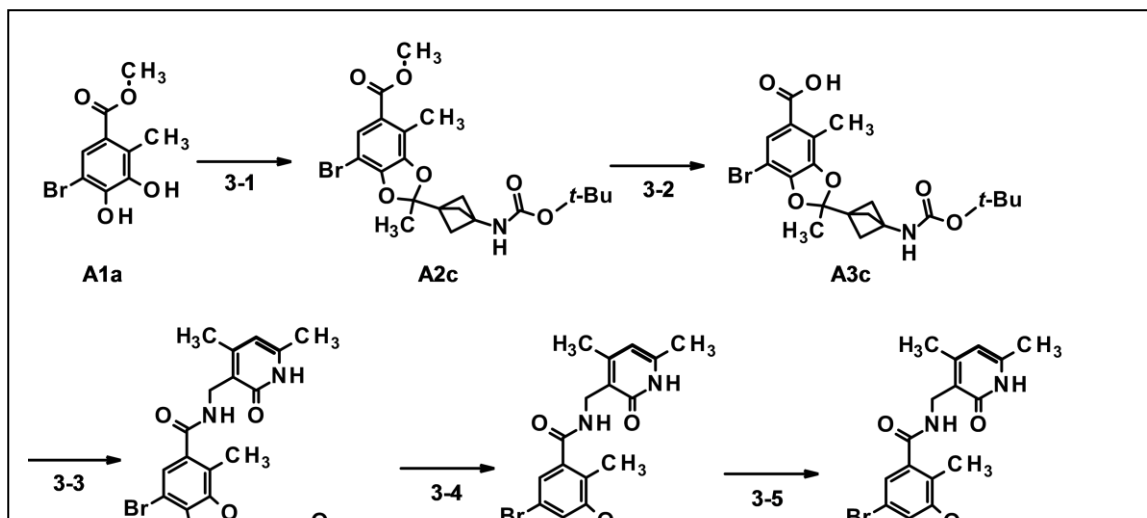
MS (ESI) m/z: 491, 493 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 3

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

[Fórmula 28]

15



(Paso 3-1)

5 Metil 7-bromo-2- [3- (terc-butoxicarbonilamino) -1-biciclo  
[1.1.1] pentanilo] -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato  
(A2c)

Se obtuvo el compuesto del título (0,495 g, 1,06 mmol, 61% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-1  
10 utilizando 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.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.43 (9H, s), 1.72 (3H, s), 1.95-  
15 2.15 (6H, m), 2.37 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.96 (1H, br s),  
7.67 (1H, s).

(Paso 3-2)

7-Bromo-2- [3- (terc-butoxicarbonilamino) -1-biciclo [1.1.1]  
pentanilo] -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico  
(A3c)

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

(Paso 3-3)

Terc-butil N- [1- [7-bromo-5 - [(4,6-dimetil-2-oxo-1H-  
10 piridin-3-il) metilcarbamoil] -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-  
2-il] -3-biciclo [1.1.1] pentanilo] carbamato (A4c)

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

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

MS (APCI)  $m/z$ : 588, 590 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 3-4)

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

El compuesto (A4c) (0,572 g, 0,973 mmol) sintetizado en el  
paso 3-3 se disolvió en metanol (2 ml). A la solución, se  
10 añadió una solución de 4M 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. Después de la finalización de la  
reacción, la solución de reacción se neutralizó mediante la  
adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de  
15 sodio, seguido de extracción con 20% de metanol en cloroformo.  
La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se  
secó sobre sulfato de sodio, y después se concentró a presión

reducida para obtener el compuesto del título (0,404 g, 0,827 mmol, 85% de rendimiento).

(Paso 3-5)

7-Bromo-2- [3- (dimetilamino) -1-biciclo [1.1.1] pentanilo] -  
5 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 el  
paso 3-4 se disolvió en metanol (7,5 ml). A la solución, se  
añadió una solución acuosa de formaldehído 37% (0,141 g, 1,74  
10 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10  
minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio  
(0,923 g, 4,14 mmol) a la misma, y la mezcla se agitó a  
temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la  
finalización de la reacción, la solución de reacción se  
15 neutralizó con una solución acuosa de 1M de hidróxido sódico,  
seguido de extracción con 20% de metanol en cloroformo. La  
capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó  
sobre sulfato de sodio, y después se concentró a presión

reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel básico de sílice (acetato de etilo: metanol = 100: 0 → 96: 4) para obtener el compuesto del título (0,309 g, 0,597 mmol, 72% de rendimiento).

5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 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).

MS (APCI)  $m/z$ : 516, 518 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 10 Ejemplo 4

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)

(Paso 4-1)

15 Metil 7-bromo-2- [2- (terc-butoxicarbonilamino) espiro [3.3] heptan-6-il] -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato (A2d)

Se obtuvo el compuesto del título (0,657 g, 1,32 mmol, 86% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-1

utilizando 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.

5 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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, br s).

10 (Paso 4-2)

7-Bromo-2- [2- (terc-butoxicarbonilamino) espiro [3.3] heptan-6-il] -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico (A3d)

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

(Paso 4-3)

Terc -butil 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 (A4d)

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

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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),  
10 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, br s).

MS (APCI) m/z: 616, 618 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 4-4)

15 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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,435 g, 0,842 mmol, 100% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-4 utilizando el compuesto (A4d) (0,519 g, 0,842 mmol) sintetizado en el paso 4-3.

5 MS (APCI) m/z: 516, 518 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 4-5)

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)

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

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.53 (3H, s), 1.58-1.78 (2H, m),  
15 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).

MS (APCI) m/z: 544, 546 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 5

7-Bromo-N - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)  
metil] -2- (2-etil-2-aza-espiro [3.3] heptan-6-il) -2,4-  
5 dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (5)

Terc-butilo 6- (7-bromo-5-metoxycarbonil-2,4-dimetil-1,3-  
benzodioxol-2-il) -2-aza-espiro [3,3] heptano-2-carboxilato  
(A2e)

Se obtuvo el compuesto del título (0,727 g, 1,51 mmol, 98% de  
10 rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-1  
utilizando 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.

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

(Paso 5-2)

7-Bromo-2- (2-terc-butoxicarbonil-2-aza-espiro [3.3] heptan-  
6-il) -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico (A3e)

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

(Paso 5-3)

Terc-butilo 6- [7-bromo-5 - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-  
10 dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil] -2,4-dimetil-1,3-  
benzodioxol-2-il] -2-aza-espiro [3,3] heptano-2-carboxilato  
(A4e)

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

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).

MS (APCI) m/z: 602, 604 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 5-4)

5 2- (2-aza-espiro [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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,603 g, 1,20 mmol, 100% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso

10 3-4 utilizando el compuesto (A4e) (0,723 g, 1,20 mmol) sintetizado en el paso 5-3.

MS (APCI) m/z: 502, 504 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 5-5)

7-Bromo-N - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil] -2- (2-etil-2-aza-espiro [3.3] heptan-6-il) -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (5)

Se obtuvo el compuesto del título (0,202 g, 0,380 mmol, 32% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso

3-5 utilizando el compuesto (A4e-f) (0,603 g, 1,20 mmol) sintetizado en el paso 5-4 y acetaldehído ( 0,793 g, 18,0 mmol).

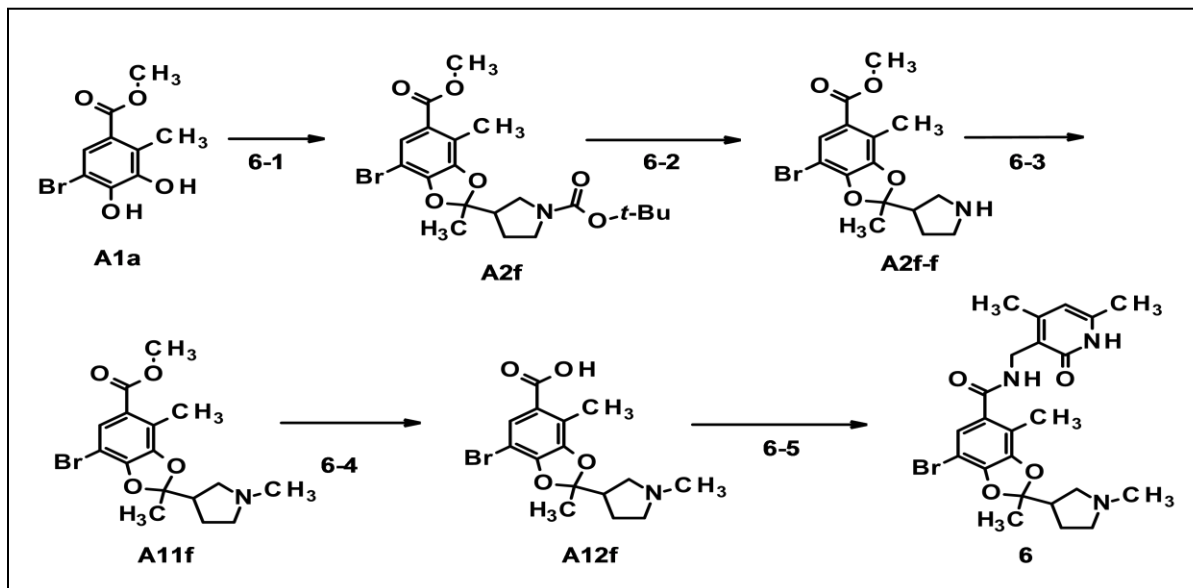
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.11-1.21 (4H, m), 1.59 (3H, s),  
5 1.75-1.90 (5H, m), 2.02-2.09 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.13 (6H, s), 2.16 (3H, s), 4.21 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.85 (1H, s), 6.94 (1H, s), 8.14 (1H, t, J = 4.9 Hz), 11.48 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 530, 532 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 10 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]



Terc-butilo 3- (7-bromo-5-metoxycarbonil-2,4-dimetil-1,3-  
10 benzodioxol-2-il) pirrolidina-1-carboxilato (A2f)

Se obtuvo el compuesto del título (2,11 g, 4,62 mmol, 54% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-1  
utilizando el compuesto (A1a) (2,22 g, 8,50 mmol) sintetizado  
en el Ejemplo de Referencia 1 y 3- etinilpirrolidina-1-  
15 carboxilato (2,48 g, 12,7 mmol) sintetizado de acuerdo con el  
método descrito en WO2010060952.

(Paso 6-2)

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

Se obtuvo el compuesto del título (1,38 g, 3,87 mmol, 84% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-4  
5 utilizando el compuesto (A2f) (2,11 g, 4,62 mmol) sintetizado en el paso 6-1.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).

10 MS (APCI) m/z: 356, 358 (M+H) $^+$ .

(Paso 6-3)

Metil 7-bromo-2,4-dimetil-2- (1-metilpirrolidin-3-il) -1,3-benzodioxol-5-carboxilato (A11f)

Se obtuvo el compuesto del título (0,250 g, 0,675 mmol, 60%  
15 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3- 5 utilizando el compuesto (A2f-f) (0,400 g, 1,12 mmol) sintetizado en el paso 6-2.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).

5 MS (APCI)  $m/z$ : 370, 372 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(Paso 6-4)

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

El compuesto (A11f) (245 mg, 0,662 mmol) sintetizado en el  
10 paso 6-3 se disolvió en metanol (2,5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml). A la solución, se añadió una solución acuosa de 1M de hidróxido de sodio (1,70 ml 1,70 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución  
15 de reacción se neutralizó con 1M de ácido clorhídrico, y el disolvente se concentró a presión reducida para obtener 7-bromo-2,4-dimetil-2- (1-metilpirrolidin-3-il) - 1,3-

benzodioxol-5-ácido carboxílico (0,197 g, 0,552 mmol, 83% de rendimiento).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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,  
5 m), 3.41-3.48 (1H, m), 7.30 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 356, 358 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 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-  
10 benzodioxol-5-carboxamida (6)

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

15  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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).

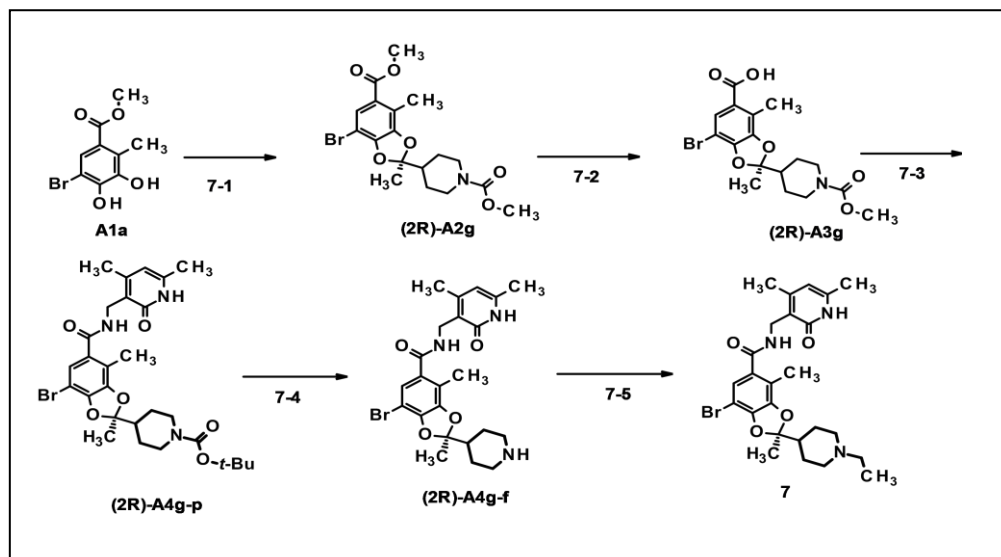
MS (ESI) m/z: 490, 492 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 7

(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]

10



15

(Paso 7-1)

Terc-butilo 4 - [(2R) -7-bromo-5-metoxycarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il] piperidina-1-carboxilato ((2R) -A2g)

Se obtuvo un racemato del compuesto del título (4,76 g, 10,1 mmol, 35% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-1 utilizando el compuesto (A1a) (7,50 g, 28,7 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 y terc butil  
5 4-etinilpiperidina-1-carboxilato (9,02 g, 43,1 mmol) sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2008156739.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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  
10 (1H, s).

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

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

15 Disolvente de elución: acetonitrilo al 100%

Velocidad de flujo: 1,00 ml / min

Temperatura: 25°C

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))

5 Los siguientes pasos se llevaron a cabo utilizando el compuesto ((2R)-A2g) del segundo pico que fue separado usando una columna quiral preparativa e identificado como la forma R.  
(Paso 7-2)

(2R) -7-bromo-2- (1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil) -2,4-  
10 dimetil-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico ((2R) -A3g)

Se obtuvo el compuesto del título (9,41 g, 20,6 mmol, 100% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-2 utilizando el compuesto ((2R) -A2g) (9,70 g, 20,6 mmol) sintetizado en el paso 7-1.

15 (Paso 7-3)

Terc-butilo 4 - [(2R) -7-bromo-5 - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil] -2,4-dimetil-1,3 - benzodioxol-2-il] piperidina-1-carboxilato ((2R) -A4g-p)

Se obtuvo el compuesto del título (10,8 g, 18,3 mmol, 89% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-3 usando el compuesto ((2R) -A3g) (9,41 g, 20,6 mmol) sintetizado en el paso 7-2.

5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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, br s).

10 MS (APCI)  $m/z$ : 590, 592  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

(Paso 7-4)

(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) -A4g-f)

15 Se obtuvo el compuesto del título (8,96 g, 18,3 mmol, 100% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-4 utilizando el compuesto ((2R) -A4g-p) (10,8 g, 18,3 mmol) sintetizado en el paso 7- 3.

MS (APCI) m/z: 490,492 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 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-  
5 benzodioxol-5-carboxamida (7)

Se obtuvo el compuesto del título (5,40 g, 10,4 mmol, 57% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-5 utilizando el compuesto ((2R) -A4g-f) (8,96 g, 18,3 mmol) sintetizado en el paso 7- 4 y acetaldehído (12,1 g, 274 mmol).

10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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, q, 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,  
15 s).

MS (APCI) m/z: 518,520 (M+H)<sup>+</sup>.

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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,271 g, 0,537 mmol, 88%  
5 de rendimiento) a través de la misma reacción de metilación como en el paso 3-5 utilizando el compuesto ((2R) -A4g-f) (0,300 g, 0,612 mmol) sintetizado en el paso 7 -4.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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,  
10 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).

MS (APCI) m/z: 504, 506 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 9

15 (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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,136 g, 0,255 mmol, 42% de rendimiento) a través de la misma reacción de propilación como en el paso 3-5 utilizando el compuesto ((2R) -A4g-f) (0,301 g, 0,614 mmol) sintetizado en el paso 7 -4 y  
5 propionaldehído (0,535 g, 9,20 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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),  
10 6.94 (1H, s), 8.14 (1H, t, J = 4.9 Hz), 11.48 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 532,534 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 10

(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-  
15 benzodioxol-5-carboxamida (10)

A una solución del compuesto ((2R) -A4g-f) (0,300 g, 0,612 mmol) sintetizado en el paso 7-4 en dimetilformamida (10 ml), se añadió 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. Después de la finalización de la reacción, se concentró la solución de reacción, y el residuo se purificó por cromatografía básica en columna de 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%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

MS (APCI) m/z: 548, 550 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 11

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

El compuesto ((2R) -A4g-f) (0,390 g, 0,795 mmol) sintetizado en el paso 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 etano-sulfonilo (0,123 g, 0,954  
5 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. El extracto se concentró. La capa orgánica se lavó con solución salina  
10 saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y después se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 100: 0 → 96: 4) para obtener el compuesto del título (0,367 g, 0,631 mmol, 79% de  
15 rendimiento).

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

q, 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).

MS (APCI) m/z: 582, 584 (M+H)<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 12

(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)

(Paso 12-1)

10 Terc-butilo 4 - [(2R) -7-bromo-2,4-dimetil-5 - [(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil] -1 , 3-benzodioxol-2-il] piperidina-1-carboxilato ((2R) -A4h)

Se obtuvo el compuesto del título (1,83 g, 2,95 mmol, 67% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-

15 3 usando el compuesto ((2R) -A3g) (2,00 g, 4,38 mmol) sintetizado en el paso 7-2 y 3-(aminometil)-6-metil-4-propil-1H-piridin-2-ona (0,869 g, 4,82 mmol) sintetizado de acuerdo con el método descrito en WO2011140324.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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, br s), 4.51 (2H, d,  $J = 5.5$  Hz), 5.96 (1H, s), 7.00 (1H, s).

MS (APCI)  $m/z$ : 618, 620 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(Paso 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)

Se obtuvo el compuesto del título (1,53 g, 2,95 mmol, 100% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-4 utilizando el compuesto ((2R) -A4h) (1,83 g, 2,95 mmol) sintetizado en el paso 12-1.

MS (APCI)  $m/z$ : 518, 520 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(Paso 12-3)

(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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,387 g, 0,707 mmol, 37%  
5 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-5 utilizando el compuesto ((2R) -A4h-f) (1,00 g, 1,93 mmol) sintetizado en el paso 12- 2 y acetaldehído (1,28 g, 28,9 mmol).

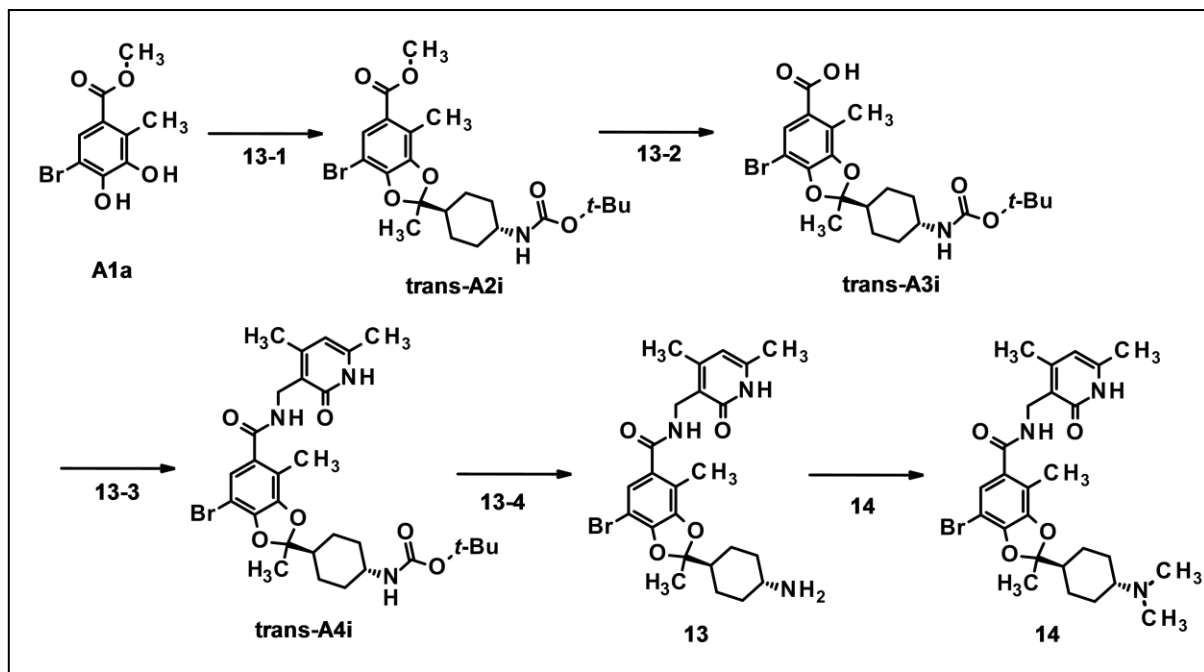
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, t,  $J$  = 7.6 Hz), 0.96  
10 (3H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 1.29-1.40 (2H, m), 1.46-1.56 (2H, m), 1.61 (3H, s), 1.65-1.73 (2H, m), 1.74-1.88 (3H, m), 2.10 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.27 (2H, q,  $J$  = 7.2 Hz), 2.44-2.49 (2H, m), 2.82-2.94 (2H, 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).

15 MS (APCI)  $m/z$ : 546, 548 (M+H) $^+$ .

Ejemplos 13 y 14

[Fórmula 31]

5



Ejemplo 13

10 2- (trans-4-aminociclohexil) -7-bromo-N - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil] -2,4-dimetil-1,3 - benzodioxole-5-carboxamida (13)

(Paso 13-1)

Metil 7-bromo-2- [(trans-4- (terc-butoxicarbonilamino) ciclohexil] -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato (trans-A2i)

15 Se obtuvo el compuesto del título (38,9 g, 80,3 mmol, 89% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-1

utilizando 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-  
5 (di-terc-butilfosfino) -1', 3', 5'-trifenil- 1'H- [1,4'] bipirazol (3,42 g, 6,75 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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),  
10 3.84 (3H, s), 4.37 (1H, br s), 7.67 (1H, s).

(Paso 13-2)

7-Bromo-2- [trans-4- (terc-butoxicarbonilamino) ciclohexil] -  
2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico (trans-A3I)  
Se obtuvo el compuesto del título (22,8 g, 48,5 mmol, 100% de  
15 rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-2  
utilizando el compuesto (trans-A2i) (23,5 g, 48,5 mmol)  
sintetizado en el paso 13-1.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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, br s), 7.80 (1H, s).

5 MS (ESI)  $m/z$ : 468, 470 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

(Paso 13-3)

Terc-butil N- [trans-4- [7-bromo-5 - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil] -2,4-dimetil-1, 3-benzodioxol-2-il] ciclohexil] carbamato (trans-A4i)

10 Se obtuvo el compuesto del título (26,8 g, 44,3 mmol, 91% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-3 usando el compuesto (trans-A3I) (22,8 g, 48,5 mmol) sintetizado en el paso 13-2.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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

15

(2H, d,  $J = 5.5$  Hz), 5.96 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.21 (1H, t,  $J = 5.5$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$ : 604, 606 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 13-4)

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

Se obtuvo el compuesto del título (4,20 g, 8,33 mmol, 83% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-4  
10 utilizando el compuesto (trans-A4i) (6,04 g, 9,99 mmol) sintetizado en el paso 13-3, seguido de la purificación por cromatografía en gel de sílice básica (acetato de etilo: metanol = 100: 0 → 30:70).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 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).

MS (ESI)  $m/z$ : 504, 506 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 14

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)

#### 5 (Paso 14)

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

10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 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).

15 MS (APCI)  $m/z$ : 532, 534 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

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

Columna: Daicel CHIRALCEL OZ-3 4.6 mm de diámetro x 150 mm L

Disolvente de elución: n-hexano: etanol: dietilamina = 60:

40: 0,04 (V / V)

Velocidad de flujo: 1,00 ml / min

Temperatura: 35°C

5 Primer pico: 4,4 min (rotación específica  $[\alpha]_D^{20} = -7.2$  (C = 1,0, cloroformo))

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

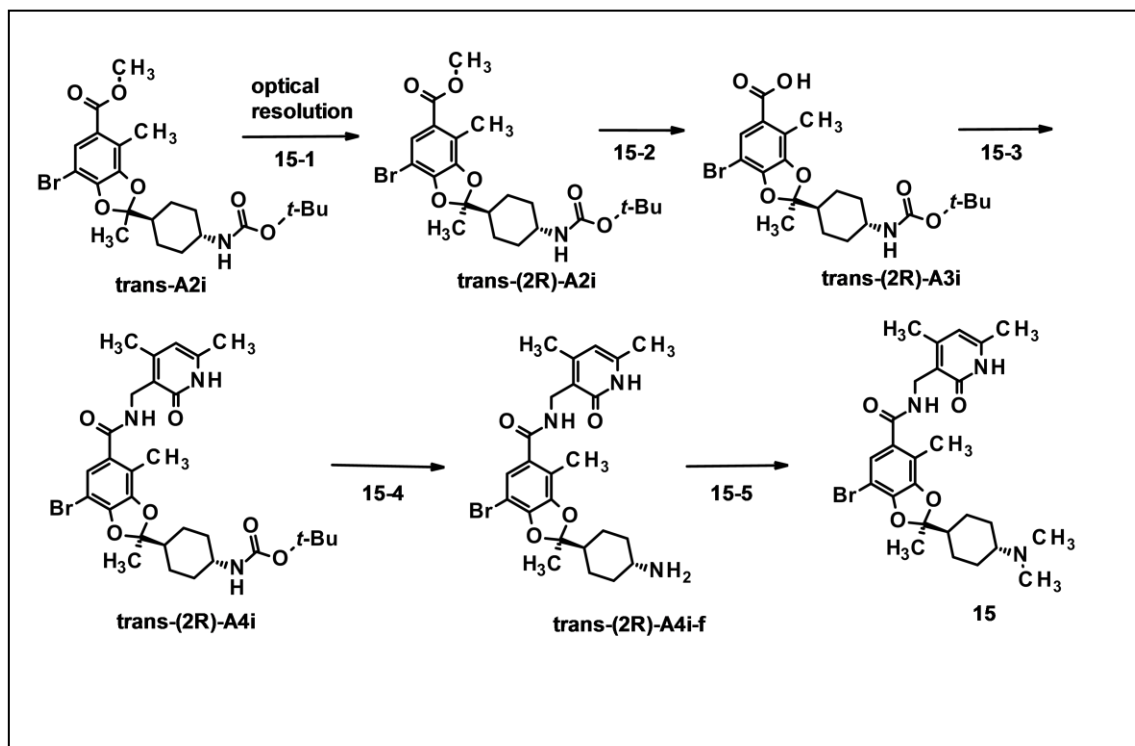
Ejemplo 15

10 (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]

# Resolución Óptica

5



10

(Paso 15-1)

(2R) metil 7-bromo-2- [trans-4- (terc-butoxicarbonilamino) ciclohexil] -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato (trans- (2R) -A2i)

15 El compuesto (trans-A2i) sintetizado en el paso 13-1 se resolvió en cada enantiómero en las siguientes condiciones:

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

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

Velocidad de flujo: 1,00 ml / min

Temperatura: 25°C

Primer pico: 11,2 min (rotación específica  $[\alpha]_D^{20} = -6.5$  (C = 1,0, cloroformo))

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

Los siguientes pasos se llevaron a cabo utilizando el compuesto (trans-(2R)-A2i) del segundo pico que fue separado usando una columna quiral preparativa e identificado como la  
10 forma R.

(Paso 15-2)

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

15 Se obtuvo el compuesto del título (0,903 g, 1,92 mmol, 97% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-2 utilizando el compuesto (trans-(2R) -A2i) (segundo pico, 0,956 g, 1,97 mmol) separados en el paso 15 -1.

(Paso 15-3)

Terc-butil 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 (trans- (2R) -  
5 A4i)

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

10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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  
15 Hz).

MS (APCI) m/z: 604, 606 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 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) -A4i-f)

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

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 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,  
10 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).

MS (ESI)  $m/z$ : 504, 506 (M+H) $^+$ .

(Paso 15-5)

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

Se obtuvo el compuesto del título (0,616 g, 1,16 mmol, 87% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-5

utilizando el compuesto (trans- (2R) -A4i-f) (0,668 g, 1,32 mmol) sintetizado en el paso 15-4.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 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,  
5 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).

MS (APCI)  $m/z$ : 532, 534 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

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

10 Este compuesto concordó con el compuesto del primer pico  
obtenido bajo las condiciones de resolución utilizando una  
columna quiral descrito en el Ejemplo 14.

#### Ejemplo 16

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

(Paso 16-1)

Terc-butil 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

Se obtuvo el compuesto del título (0,237 g, 0,382 mmol, 74%  
5 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-3 usando 7-bromo-2- [trans-4- (terc-butoxicarbonilamino) ciclohexil] 2,4- dimetil-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico (0,243 g, 0,517 mmol) sintetizado en el paso 13-2 y 3-(aminometil)-4-metoxi-6-metil-1H-piridin-2-ona hidrocioruro  
10 (0,116 g, 0,568 mmol) sintetizado de acuerdo con el método descrito en WO20131201042.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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),  
15 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).

MS (APCI) m/z: 620, 622 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 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 -benzodioxole-  
5-carboxamida

Se obtuvo el compuesto del título (0,187 g, 0,359 mmol, 94%  
5 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
3-4 utilizando terc-butil-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 (0,237 g,  
0,382 mmol) sintetizado en el paso 16- 1.

10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

15 MS (APCI) m/z: 520, 522 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 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

Se obtuvo el compuesto del título (0,126 g, 0,229 mmol, 64%  
5 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
3-5 utilizando 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)  
sintetizado en el paso 16-2.

10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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, br s).

15 MS (APCI) m/z: 548, 550 (M+H)<sup>+</sup>.

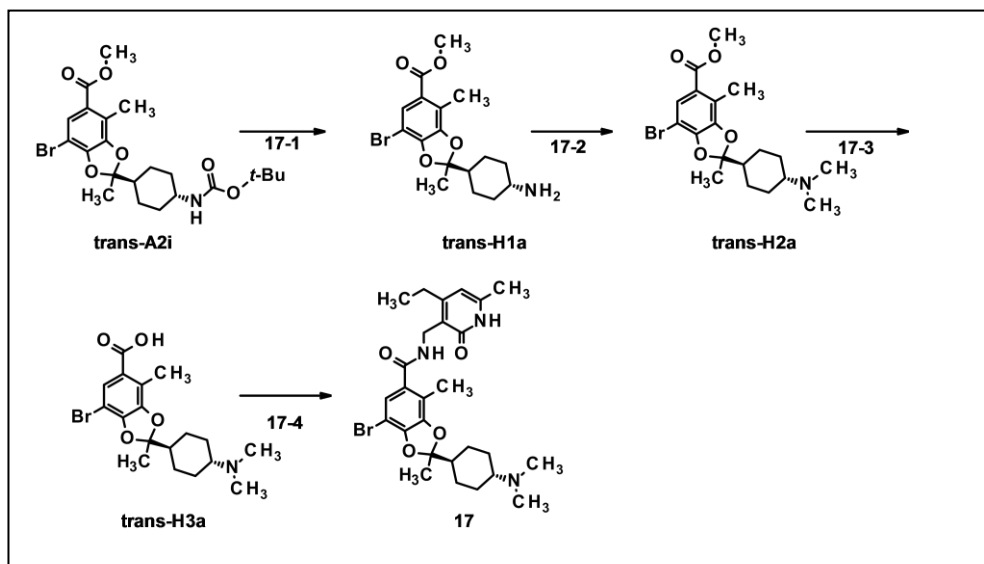
Ejemplo 17

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]

5

10



(Paso 17-1)

2- (trans-4-aminociclohexil) -7-bromo-2,4-dimetil-1,3-  
benzodioxol-5-carboxilato (trans-H1a)

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

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).

5 MS (ESI)  $m/z$ : 384, 386 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(Paso 17-2)

Metil 7-bromo-2- [trans-4- (dimetilamino) ciclohexil] -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato (trans-H2a)

Se obtuvo el compuesto del título (0,124 g, 0,417 mmol, 93%  
10 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-5 utilizando el compuesto (trans-H1a) (0,124 g, 0,413 mmol) sintetizado en el paso 17-1.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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  
15 (6H, s), 2.38 (3H, s), 3.84 (3H, s), 7.66 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 412, 414 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(Paso 17-3)

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

Se obtuvo el compuesto del título (0,597 g, 0,505 mmol, 47%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
5 6-4 utilizando el compuesto (trans-H2a) (0,523 g, 1,27 mmol)  
sintetizado en el paso 17-2.

MS (ESI) m/z: 398, 400 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 17-4)

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

Se obtuvo el compuesto del título (0,245 g, 0,448 mmol, 75%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
1-3 usando el compuesto (trans-H3a) (0,238 g, 0,597 mmol)  
15 sintetizado en el paso 17-3 y 3-(aminometil) -4-etil-6-metil-  
1H-piridin-2-ona (0,119 g, 0,717 mmol) sintetizado de acuerdo  
con el método descrito en WO2011140324.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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, q,  $J =$   
7.7 Hz), 4.52 (2H, d,  $J = 5.5$  Hz), 5.99 (1H, s), 6.99 (1H, s),  
5 7.26 (1H, t,  $J = 5.5$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$ : 546, 548 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 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 ]  
10 -1,3-benzodioxol-5-carboxamida (18)

Se obtuvo el compuesto del título (0,314 g, 0,560 mmol, 75%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
1-3 usando el compuesto (trans-H3a) (0,297 g, 0,745 mmol)  
sintetizado en el paso 17-3 y 3-(aminometil) -6-metil-4-  
15 propil-1H-piridin-2-ona (0,161 g, 0,894 mmol) sintetizado de  
acuerdo con el método descrito en WO2011140324.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).

MS (ESI) m/z: 560, 562 (M+H)<sup>+</sup>.

## 5 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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,360 g, 0,676 mmol, 68%  
10 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
3-5 utilizando el compuesto (13) (0,500 g, 0,992 mmol)  
sintetizado en el paso 13-4 y acetaldehído (0,440 g , 9,99  
mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.90-1.02 (2H, m), 0.97 (3H, t, J  
15 = 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, q, 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).

MS (ESI) m/z: 532, 534 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 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] -

5 2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (20)

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

10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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, q,  
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, br s).

15 MS (ESI) m/z: 546, 548 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 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)

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

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.93 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.08-  
10 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, q, 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, br s).

MS (ESI) m/z: 560, 562 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 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)

(Paso 22-1)

Metil 7-bromo-2 - [(2S, 5R) -5- (terc-butoxicarbonilamino)  
tetrahidropiran-2-il] -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-  
carboxilato

5 Se obtuvo el compuesto del título (0,443 g, 0,911 mmol, 59%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
13-1 usando el compuesto (A1a) (0,400 g, 1,53 mmol)  
sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 y N- [(3R, 6S) -6-  
ethynyltetrahydropyran-3-il] carbamato de metilo (0,414 g,  
10 1,84 mmol) sintetizado de acuerdo con el método descrito en  
el documento WO 2007105154.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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  
15 (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).

(Paso 22-2)

7-Bromo-2 - [(2S, 5R) -5- (terc-butoxicarbonilamino) tetrahidropiran-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico 2,4-ácido dimetílico

Se obtuvo el compuesto del título (0,423 g, 0,895 mmol, 98%  
5 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-2 utilizando metil 7-bromo-2 - [(2S, 5R) -5- (terc-butoxicarbonilamino) tetrahidropiran-2-il] -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato (0,443 g, 0,911 mmol) sintetizado en el paso 22-1.

10 (Paso 22-3)

Terc-butilo 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] tetrahidropirano-3-il] carbamato

Se obtuvo el compuesto del título (0,212 g, 0,349 mmol, 39%  
15 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-3 usando 7-bromo-2- [(2S, 5R) -5- (terc-butoxicarbonilamino) tetrahidropiran-2-il]-2,4-benzodioxol-

1,3-dimetil-5-ácido carboxílico (0,423 g, 0,895 mmol)  
sintetizado en el paso 22-2.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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  
5 (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, br s).

MS (APCI) m/z: 606, 608 (M+H)<sup>+</sup>.

10 (Paso 22-4)

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

Se obtuvo el compuesto del título (0,177 g, 0,350 mmol, 100%  
15 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
3-4 utilizando terc-butil-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] tetrahidropirano-3-il]

carbamato (0,212 g, 0,349 mmol) sintetizado en el paso 22-3.

MS (APCI) m/z: 506, 508 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 22-5)

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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,169 g, 0,316 mmol, 90% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso

10 3-5 usando 2-[(2S, 5R) -5-aminotetrahidropirano-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) sintetizado en el paso 22-4.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.29-1.47 (2H, m), 1.61 (3H, s),  
15 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).

MS (APCI) m/z: 534, 536 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 23

5 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  
10 añadió 4M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (0,094 ml, 0,376 mmol) y un catalizador de paladio-carbono al 10% (0,200 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas bajo un hidrógeno atmósfera. Después de purgar con nitrógeno, el catalizador se filtró a través de celita, y el  
15 disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de 1M de hidróxido sódico, seguido de extracción con 20% de metanol en diclorometano. La capa

orgánica se lavó con solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro para obtener el compuesto del título (0,098 g, 0,215 mmol, 57% de rendimiento) en una forma desbromada.

5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 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).

10 MS (ESI)  $m/z$ : 454  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

#### 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)

15 (Paso 24-1)

Metil 7-bromo-2- [trans-4 - [(terc-butoxicarbonilamino) metil] ciclohexil] -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato

Se obtuvo el compuesto del título (1,28 g, 2,57 mmol, 84% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 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,  
5 4,60 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 16.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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,

(Paso 24-2)

10 7-Bromo-2- [trans-4 - [(terc-butoxicarbonilamino) metil]  
ciclohexil] -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico

Se obtuvo el compuesto del título (1,24 g, 2,57 mmol, 100% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-2  
utilizando metil 7-bromo-2- [trans-4 - [(terc-  
15 butoxicarbonilamino) metil] ciclohexil] - 2,4-dimetil-1,3-  
benzodioxol-5-carboxilato (1,28 g, 2,57 mmol) sintetizado en  
el paso 24-1.

(Paso 24-3)

Terc-butilo N - [[trans-4- [7-bromo-5 - [(4,6-dimetil-2-oxo-  
1,2-dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil] -2,4-dimetil-1 , 3-  
benzodioxol-2-il] ciclohexil] metil] carbamato

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

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88-1.00 (2H, m), 1.15-1.27 (2H,  
10 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, br s),  
5.95 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.20 (1H, t, J = 5.5 Hz), 11.55  
(1H, br s).

15 MS (ESI) m/z: 618, 620 (M+)

(Paso 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

Se obtuvo el compuesto del título (0,923 g, 1,78 mmol, 87% de  
5 rendimiento) en forma amino a través de la misma reacción que en el paso 3-4 utilizando terc-butil-N - [[trans-4- [7-bromo-5- [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil] -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il] ciclohexil] metil] carbamato (1,26 g, 2,04 mmol) sintetizado  
10 en el paso 24-3.

MS (ESI) m/z: 518, 520 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 24-5)

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

Se obtuvo el compuesto del título (0,116 g, 0,213 mmol, 55% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-5 utilizando 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) sintetizado en el paso 24-4.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 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).

MS (ESI) m/z: 546, 548 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 25

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

(Paso 25-1)

Terc-butilo 4 - [(7-bromo-5-metoxicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il) metil] piperidina-1-carboxilato

Se obtuvo el compuesto del título (0,280 g, 0,578 mmol, 76% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-1 utilizando el compuesto (A1a) (0,200 g, 0,766 mmol)

sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 y el compuesto (S  
10) (0,257 g, 1,15 mmol) sintetizado en el Ejemplo de  
referencia 10.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.13-1.29 (2H, m), 1.45 (9H, s),  
5 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).

(Paso 25-2)

7-Bromo-2- [(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil) metil] -2,4-  
10 dimetil-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico

Se obtuvo el compuesto del título (0,258 g, 0,548 mmol, 95%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
1-2 utilizando terc-butil 4-[(7-bromo-5-metoxicarbonil-2,4-  
dimetil-1, 3-benzodioxol-2-il) metil] piperidina-1-  
15 carboxilato (0,280 g, 0,578 mmol) sintetizado en el paso 25-1.  
Terc-butilo 4 - [[7-bromo-5 - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-  
dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil] -2,4-dimetil-1,3-  
benzodioxol- 2-il] metil] piperidina-1-carboxilato

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

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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,  $J = 5.6$   
10 Hz), 5.96 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.25 (1H, br s).

MS (APCI)  $m/z$ : 604, 606 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(Paso 25-4)

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

Se obtuvo el compuesto del título (0,235 g, 0,466 mmol, 83% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-4 utilizando terc-butyl 4 - [[7-bromo-5 - [(4,6-dimetil-2-

oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil] -2,4-dimetil-  
1,3-benzodioxol-2-il] metil] piperidina-1-carboxilato (0,327  
g, 0,564 mmol) sintetizado en el (Paso 25 -3.

MS (APCI) m/z: 504, 506 (M+H)<sup>+</sup>.

5 (Paso 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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,198 g, 0,382 mmol, 82%  
10 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
3-5 usando 7-bromo-N - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin  
-3-il) metil] -2,4-dimetil-2- (4-piperidilmetilo) -1,3-  
benzodioxol-5-carboxamida (0,235 g, 0,466 mmol) sintetizado  
en el paso 25-4.

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

MS (APCI) m/z: 518, 520 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 26

5 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)

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

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.12-  
15 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, q, 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).

MS (APCI) m/z: 532, 534 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 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)

(Paso 27-1)

Metil 7-bromo-2 - [[cis-4- (terc-butoxicarbonilamino)  
10 ciclohexil] metil] -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato

Se obtuvo el compuesto del título (1,47 g, 2,96 mmol, 96,4%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
13-1 usando el compuesto (A1a) (0,800 g, 0.3.06 mmol)  
sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 y el compuesto  
15 ( S11) (1,09 g, 4,60 mmol) sintetizado en el Ejemplo de  
referencia 11.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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, br s), 7.68 (1H, s).

(Paso 27-2)

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

Se obtuvo el compuesto del título (1,43 g, 2,96 mmol, 100% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-2  
utilizando metil 7-bromo-2 - [[cis-4- (terc-  
butoxicarbonilamino) ciclohexil] metil] - 2,4-dimetil-1,3-  
10 benzodioxol-5-carboxilato (1,47 g, 2,96 mmol) sintetizado en  
el paso 27-1.

MS (ESI) m/z: 506, 508 (M+Na)<sup>+</sup>.

(Paso 27-3)

Terc-butil N- [cis-4 - [[7-bromo-5 - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-  
15 dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil] -2,4-dimetil-1 , 3-  
benzodioxol-2-il] metil] ciclohexil] carbamato

Se obtuvo el compuesto del título (1,68 g, 2,71 mmol, 92% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-3

usando 7-bromo-2 - [[cis-4- (terc-butoxicarbonilamino) ciclohexil] metil] -2 , 4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico (1,43 g, 2,99 mmol) sintetizado en el paso 27-2.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.36 (9H, s), 1.40-1.49 (8H, m),  
5 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, br s).  
MS (ESI) m/z: 618, 620 (M+H)<sup>+</sup>.

10 (Paso 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

Se obtuvo el compuesto del título (0,961 g, 1,85 mmol, 68% de  
15 rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-4 utilizando terc-butil-N- [cis-4 - [[7-bromo-5 - [(4,6 dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil] -2,4-

dimetil-1,3-benzodioxol-2-il] metil] ciclohexil] carbamato

(1,68 g, 2,71 mmol) sintetizado en el paso 27-3.

MS (ESI) m/z: 518, 520 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 27-5)

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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,112 g, 0,205 mmol, 53%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso

10 3-5 usando 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 (0,200 g, 0,386 mmol)

sintetizado en el paso 27-4.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.43-1.56 (4H, m), 1.60-1.73 (4H,  
15 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).

MS (ESI) m/z: 546, 548 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 28

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)

5 (Paso 28-1)

Metil 7-bromo-2 - [[trans-4- (terc-butoxicarbonilamino)  
ciclohexil] metil] -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato

Se obtuvo el compuesto del título (1,17 g, 2,96 mmol, 96% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 13-

10 1 usando el compuesto (A1a) (0,800 g, 0.3.06 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.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.01-1.17 (4H, m), 1.43 (9H, s),  
15 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, br s), 7.68 (1H, s).

(Paso 28-2)

7-Bromo-2 - [[trans-4- (terc-butoxicarbonilamino) ciclohexil]  
metil] -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico

Se obtuvo el compuesto del título (1,14 g, 2,36 mmol, 100% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-2

5 utilizando metil 7-bromo-2- [[(terc-butoxicarbonilamino)  
trans-4- ciclohexil] metil] - 2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-  
carboxilato (1,17 g, 2,36 mmol) sintetizado en el paso 28-1.

MS (ESI) m/z: 482, 484 (M-H)<sup>-</sup>.

(Paso 28-3)

10 Terc-butil N- [trans-4 - [[7-bromo-5 - [(4,6-dimetil-2-oxo-  
1H-piridin-3-il) metilcarbamoyl] -2,4-dimetil-1,3 -  
benzodioxol-2-il] metil] ciclohexil] carbamato

Se obtuvo el compuesto del título (1,39 g, 2,24 mmol, 95% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-3

15 usando 7-bromo-2- [[trans-4- (terc-butoxicarbonilamino)  
ciclohexil] metil] -2 , 4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-ácido  
carboxílico (1,14 g, 2,36 mmol) sintetizado en el paso 28-2.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 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),  
5 6.64 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 6.95 (1H, s), 8.15 (1H, t,  $J = 4.9$  Hz), 11.48 (1H, br s).

MS (ESI)  $m/z$ : 618, 620 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(Paso 28-4)

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

Se obtuvo el compuesto del título (0,830 g, 1,60 mmol, 71% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-4  
utilizando terc-butil-N- [(trans-4 - [[7-bromo-5 -[(4,6  
15 dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metilcarbamoyl] -2,4-  
dimetil-1,3-benzodioxol-2-il] metil] ciclohexil] carbamato  
(1,39 g, 2,24 mmol) sintetizado en el paso 28-3.

MS (ESI)  $m/z$ : 518, 520 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(Paso 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)

5 Se obtuvo el compuesto del título (0,137 g, 0,251 mmol, 65%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
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)  
10 sintetizado en el paso 28-4.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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  
15 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 546, 548  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

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)

(Paso 29-1)

5 Terc-butilo (3S) -3 - [[(2R) -7-bromo-5-metoxicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il] metoxi] pirrolidina-1-carboxilato

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

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 resuelve en cada diastereómero en las siguientes condiciones:

Columna: Daicel CHIRALCEL AY-H 4,6 mm ID x 250 mm L

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

5 Velocidad de flujo: 1,00 ml / min

Temperatura: 40°C

Primer pico: 8,4 min

Segundo pico: 10,3 min

Los siguientes pasos se llevaron a cabo utilizando el segundo  
10 pico separado usando una columna quiral preparativa.

(Paso 29-2)

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

Se obtuvo el compuesto del título (1,17 g, 2,47 mmol, 100% de  
15 rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-2  
utilizando terc-butilo (3S) -3 - [[(2R) -7-bromo-5-metoxicarbonil 2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il] metoxi]

pirrolidina-1-carboxilato (segundo pico, 1,20 g, 2,47 mmol)  
sintetizado en el paso 29-1.

MS (APCI) m/z: 470, 472 (M-H)<sup>-</sup>.

(Paso 29-3)

5 Terc-butilo (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] pirrolidina-1-carboxilato

Se obtuvo el compuesto del título (1,32 g, 2,18 mmol, 89% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-3

10 usando (2R) -7-bromo-2 - [[(3S) -1-terc-  
butoxicarbonilpirrolidin-3-il]oximetil]-2,4-dimetil-1,3-  
benzodioxol-5-ácidocarboxílico (1,17 g, 2,47 mmol)  
sintetizado en el paso 29-2.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44 (9H, s), 1.71 (3H, br s),  
15 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, br s).

MS (APCI) m/z: 606,608 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 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

5 Se obtuvo el compuesto del título (1,01 g, 1,99 mmol, 93% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-4 utilizando terc-butilo (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] pirrolidina-1-  
10 carboxilato (1,30 g, 2,14 mmol) sintetizado en el paso 29-3.

MS (APCI) m/z: 506,508 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 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)  
15

Se obtuvo el compuesto del título (0,442 g, 0,849 mmol, 86% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 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 ) sintetizado en el paso 29-4.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.52-1.61 (1H, m), 1.64 (3H, s),  
5 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).  
10 MS (APCI) m/z: 520,522 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 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)

15 (Paso 30-1)

Metil 2- [2- (terc-butoxicarbonilamino) espiro [3.3] heptan-  
6-il] -7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato

Se obtuvo el compuesto del título (0,555 g, 1,23 mmol, 89% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 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,  
5 2,08 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 8.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).

10 (Paso 30-2)

2- [2- (terc-butoxicarbonilamino) espiro [3.3] heptan-6-il] -  
7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico

Se obtuvo el compuesto del título (0,538 g, 1,23 mmol, 100%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
15 1-2 usando 2- [2- (terc-butoxicarbonilamino) espiro [3.3]  
heptan-6-il] -7 -cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-  
carboxilato (0,555 g, 1,23 mmol) sintetizado en el paso 30-1.

MS (APCI)  $m/z$ : 436 (M-H) $^-$ .

(Paso 30-3)

Terc-butil 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

5 Se obtuvo el compuesto del título (0,683 g, 1,20 mmol, 97% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-3 usando 2- [2- (terc-butoxicarbonilamino) espiro [3.3] heptan-6-il] -7- cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico (0,538 g, 1,23 mmol) sintetizado en el paso 30-2.

10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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),  
15 7.24 (1H, t,  $J$  = 6.0 Hz), 11.7 (1H, br s).

MS (APCI)  $m/z$ : 572 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(Paso 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

Se obtuvo el compuesto del título (0,564 g, 1,20 mmol, 100%

5 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso

3-4 utilizando terc-butil-N- [6- [7-cloro-5 - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metilcarbamoyl] -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il] espiro [3.3] heptan-2-il] carbamato

(0,683 g, 1,20 mmol ) sintetizado en el paso 30-3.

10 MS (APCI) m/z: 472 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 30-5)

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)

15 Se obtuvo el compuesto del título (0,057 g, 0,115 mmol, 21%

de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso

3-5 utilizando 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)  
sintetizado en el paso 30-4.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 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  
5 (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,  
br s).

MS (APCI)  $m/z$ : 500 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 10 Ejemplo 31

(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)

(Paso 31-1)

15 Terc-butilo 4 - [(2R) -7-cloro-5-metoxicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il] piperidina-1-carboxilato

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

en el paso 1-1 utilizando el compuesto (A1b) (8,50 g, 39,2 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 2 y terc butil 4-etinilpiperidina-1-carboxilato (12,3 g, 58,9 mmol) sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento  
5 WO 2008156739.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).

10 Este compuesto se resuelve en cada diastereómero en las siguientes condiciones:

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

Disolvente de elución: n-hexano: 2-propanol: metanol = 97: 1: 2 (V / V)

15 Velocidad de flujo: 1,00 ml / min

Temperatura: 40°C

Primer pico: 7,1 min (rotación específica  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18,4$  (c = 1,0, cloroformo))

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

Los siguientes pasos se llevaron a cabo utilizando el segundo pico separado usando una columna quiral preparativa.

5 (Paso 31-2)

(2R) -2- (1-terc-butoxicarbonil-4-piperidilo) de ácido -7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico

Se obtuvo el compuesto del título (0,827 g, 2,01 mmol, 85% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-2

10 utilizando terc-butyl 4 - [(2R) -7-cloro-5-metoxicarbonil-2,4-dimetil -1,3-benzodioxol-2-il] piperidina-1-carboxilato (segundo pico, 1,01 g, 2,37 mmol) sintetizado en el paso 31-1.

(Paso 31-3)

15 Terc-butyl 4 - [(2R) -7-cloro-5 - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil] -2,4-dimetil-1,3 - benzodioxol-2-il] piperidina-1-carboxilato

Se obtuvo el compuesto del título (0,986 g, 1,81 mmol, 90% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1 a

3 usando (2R) -2- (1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil) -7-  
cloro-2 , 4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico  
(0,827 g, 2,01 mmol) sintetizado en el paso 31-2.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.31-1.43 (2H, m), 1.45 (9H, s),  
5 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, br s).

MS (APCI) m/z: 546 (M+H)<sup>+</sup>.

10 (Paso 31-4)

(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

Se obtuvo el compuesto del título (0,805 g, 1,81 mmol, 100%  
15 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
3-4 utilizando terc-butil 4 - [(2R) -7-cloro-5 - [(4,6-  
dimetil -2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil] -2,4-

dimetil-1,3-benzodioxol-2-il] piperidina-1-carboxilato (0,986 g, 1,81 mmol) sintetizado en el paso 31-3.

MS (APCI) m/z: 446 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 31-5)

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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,508 g, 1,07 mmol, 59% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-5

10 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) sintetizado en el paso 31-4 y acetaldehído (1,19 g, 27,1 mmol).

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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, q, 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).

MS (APCI) m/z: 474 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 32

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

(Paso 32-1)

Metil 2- [trans-4- [tert-butoxicarbonilo (metil) amino] ciclohexil] -7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato

Se obtuvo el compuesto del título (0,475 g, 1,05 mmol, 76% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 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.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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, br s), 3.60-4.06 (1H, m), 3.85 (3H, s), 7.53 (1H, s).

(Paso 32-2)

2- [trans-4-[terc -butoxicarbonil (metil) amino] ciclohexil]

5 ácido -7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-ácido  
carboxílico

Se obtuvo el compuesto del título (0,460 g, 1,05 mmol, 100% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso

1-2 utilizando metil 2- [trans-4-[terc -butoxicarbonil

10 (metil) amino] ciclohexil] -7-cloro -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato (0,475 g, 1,05 mmol) sintetizado en el paso 32-1.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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

15 (3H, br s), 7.77 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 438 (M-H)<sup>-</sup>.

(Paso 32-3)

Terc-butyl 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

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

10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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, br s), 3.58-4.06 (1H, br m), 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, br s).

15 MS (APCI)  $m/z$ : 574  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

(Paso 32-4)

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

Se obtuvo el compuesto del título (0,297 g, 0,626 mmol, 64%  
5 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
3-4 utilizando terc-butil-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  
(0,559 g, 0,973 mmol) sintetizado en el paso 32-3.

10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 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).

15 MS (APCI)  $m/z$ : 474  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

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)

El compuesto (32) (0,100 g, 0,211 mmol) sintetizado en el  
5 paso 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 sometió a reflujo durante 8 horas.  
La solución de reacción se concentró a presión reducida,  
seguido de extracción mediante la adición de acetato de etilo  
10 y agua. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina  
saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la  
concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se  
purificó por cromatografía en columna de gel de sílice  
(acetato de etilo: metanol = 100: 0 → 60:40) para obtener el  
15 compuesto del título (0,034 g, 0,069 mmol, 33% de  
rendimiento) en forma de formilo.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 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).

MS (ESI) m/z: 502 (M+H)<sup>+</sup>.

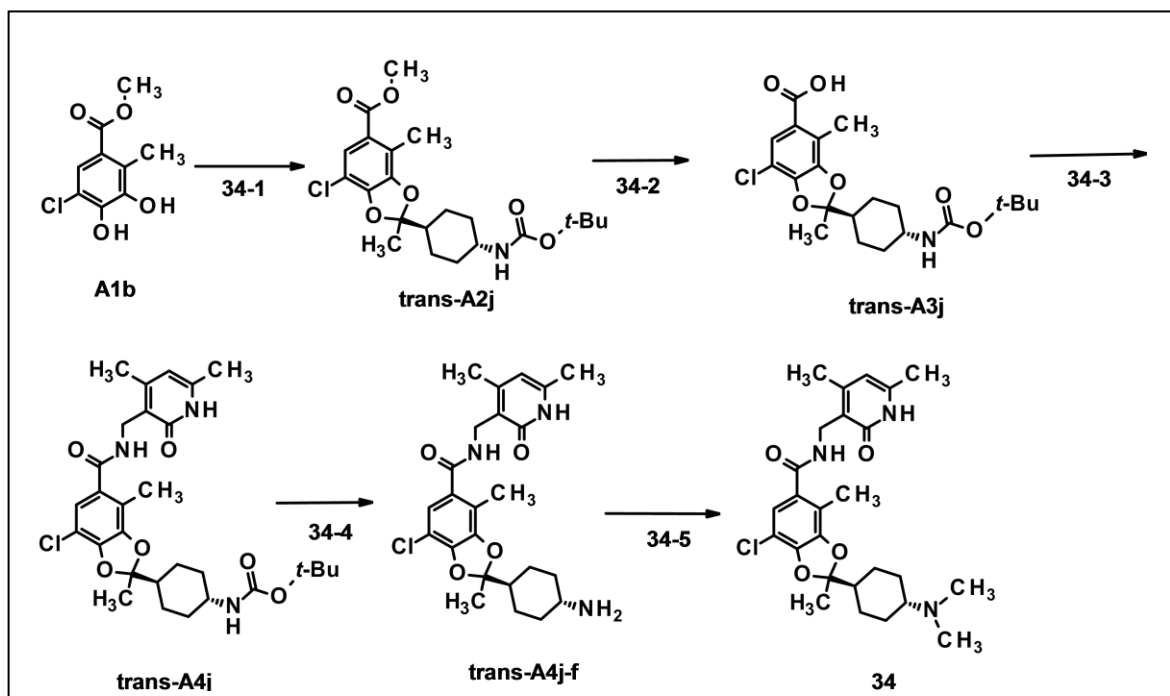
## 5 Ejemplo 34

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]

10

15



(Paso 34-1)

Metil 2- [trans-4- (terc-butoxicarbonilamino) ciclohexil] -7-  
cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato (trans-A2j)

Se obtuvo el compuesto del título (1,00 g, 2,28 mmol, 49% de  
5 rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 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.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.02-1.16 (2H, m), 1.24-1.40 (2H,  
10 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, br s), 7.53 (1H, s).

(Paso 34-2)

2-[trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexil-]-7-cloro-  
15 2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico (trans-A3j)

Se obtuvo el compuesto del título (0,972 g, 2,28 mmol, 100%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso

1-2 utilizando el compuesto (trans-A2j) (1,00 g, 2,28 mmol)  
sintetizado en el paso 34-1.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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  
5 (2H, m), 2.04-2.14 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.35-3.45 (1H, m),  
4.39 (1H, br s), 7.68 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 424 (M-H)<sup>-</sup>.

(Paso 34-3)

Terc-butil N- [trans-4- [7-cloro-5 - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-  
10 dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil] -2,4-dimetil-1, 3-  
benzodioxol-2-il] ciclohexil] carbamato (trans-a4j)

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

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

MS (APCI) m/z: 560 (M+H)<sup>+</sup>.

5 (Paso 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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,555 g, 1,21 mmol, 100%  
10 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-4 utilizando el compuesto (trans-a4j) (0,676 g, 1,21 mmol) sintetizado en el paso 34-3.

MS (APCI) m/z: 460 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 34-5)

15 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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,425 g, 0,872 mmol, 72% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-5 utilizando el compuesto (trans-a4j-f) (0,555 g, 1,21 mmol) sintetizado en el paso 34-4.

5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 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).

MS (APCI)  $m/z$ : 488 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

10 Este compuesto se resuelve en cada enantiómero en las siguientes condiciones:

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

Disolvente de elución: n-hexano: etanol: dietilamina = 60:

40: 0,04 (V / V)

15 Velocidad de flujo: 1,00 ml / min

Temperatura: 35°C

Primer pico: 6,5 min (rotación específica  $[\alpha]_{\text{D}^{20}} = 1,0$  (C = 1,0, cloroformo))

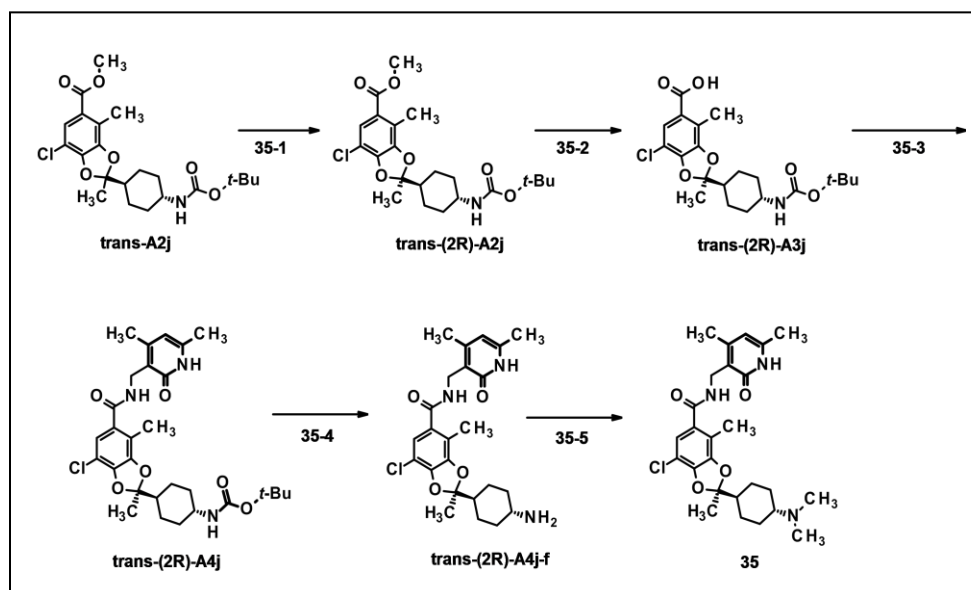
Segundo pico: 9,6 min (rotación específica  $[\alpha]_D^{20} = -0.9$  (C = 1,0, cloroformo))

Ejemplo 35

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

[Fórmula 35]

10



(Paso 35-1)

15 Metil (2R) -2- [trans-4- (terc-butoxicarbonilamino)  
ciclohexil] -7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-  
carboxilato (trans- (2R) -A2j)

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

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

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

5 Velocidad de flujo: 1,00 ml / min

Temperatura: 25°C

Primer pico: 10,7 min ( $[\alpha]_D^{20} = -18.3$  (C = 0,92, cloroformo))

Segundo pico: 11,7 min ( $[\alpha]_D^{20} = 18,3$  (C = 0,96, cloroformo))

Los siguientes pasos se llevaron a cabo utilizando el segundo

10 pico separado usando una columna quiral preparativa.

(Paso 35-2)

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

15 Se obtuvo el compuesto del título (0,227 g, 0,532 mmol, 100% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-2 utilizando el compuesto (trans- (2R) -A2j) (segundo pico, 0,234 g, 0,532 mmol) separados en paso 35-1.

(Paso 35-3)

Terc-butil 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 (trans- (2R) -  
5 A4j)

Se obtuvo el compuesto del título (0,298 g, 0,532 mmol, 100% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-3 usando el compuesto (trans- (2R) -A3j) (0,227 g, 0,532 mmol) sintetizado en el paso 35- 2.

10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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  
15 Hz).

MS (APCI)  $m/z$ : 560  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

(Paso 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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,241 g, 0,524 mmol, 98%  
5 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
3-4 utilizando el compuesto (trans- (2R) -A4j) (0,298 g,  
0,532 mmol) sintetizado en el paso 35- 3.

MS (APCI) m/z: 460 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 35-5)

10 (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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,187 g, 0,383 mmol, 73%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
15 3 a 5 utilizando el compuesto (trans- (2R) -A4j-f) (0,241 g,  
0,524 mmol) sintetizado en el paso 35-4.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

MS (APCI) m/z: 488 (M+H)<sup>+</sup>.

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

- 5 Este compuesto concordó con el compuesto del primer pico obtenido bajo las condiciones de resolución utilizando una columna quiral descrito en el Ejemplo 34.

#### Ejemplo 36

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

Se obtuvo el compuesto del Ejemplo 36 de la misma manera que en los pasos 13-3, 13-4, y 13-5.

(Paso 36-1)

15 Terc-butil 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

Se obtuvo el compuesto del título (0,263 g, 0,456 mmol, 80% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-3 usando el compuesto (trans-A3j) (0,242 g, 0,568 mmol) sintetizado en el paso 34-2 y 3-(aminometil) -4-metoxi-6-metil-1H-piridin-2-ona (0,128 g, 0,625 mmol) sintetizado de acuerdo con el método descrito en WO20131201042.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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, br s).

MS (APCI) m/z: 576 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 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

Se obtuvo el compuesto del título (0,206 g, 0,434 mmol, 95% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso

3-4 utilizando terc-butil-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 (0,263 g, 0,456 mmol) sintetizado en el  
5 paso 36-1.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 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,  $J =$   
10 4.3 Hz).

MS (APCI)  $m/z$ : 476 (M+H) $^+$ .

(Paso 36-3)

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

Se obtuvo el compuesto del título (0,157 g, 0,311 mmol, 72%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso

3-5 utilizando terc-butil-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 (0,206 g, 0,434 mmol) sintetizado en el  
paso 36-2.

5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 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, brs).

10 MS (APCI)  $m/z$ : 504  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

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)

15 (Paso 37-1)

Terc-butil 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

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

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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, q,  $J = 7.5$  Hz), 3.32-3.45 (1H, m), 4.39 (1H, brs), 4.51 (2H, d,  $J = 5.5$  Hz), 5.98 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.22-7.31 (1H, m).

MS (APCI)  $m/z$ : 574 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(Paso 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

Se obtuvo el compuesto del título (0,436 g, 0,920 mmol, 100% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-4 utilizando terc-butil-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 (0,528 g, 0,920 mmol) sintetizado en el paso 37-1.

MS (APCI) m/z: 474 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,399 g, 0,794 mmol, 86% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-5 utilizando 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 el paso 37-2.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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, q, 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).

MS (APCI) m/z: 502 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 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)

(Paso 38-1)

Metil 2 - [(2S, 5R) -5- (terc-butoxicarbonilamino) tetrahidropiran-2-il] -7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato

Se obtuvo el compuesto del título (0,379 g, 0,857 mmol, 74% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 13-1 usando el compuesto (A1b) (0,250 g, 1,15 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 2 y terc-butil N-

[(3R, 6S) -6-ethynyltetrahydropyran-3-il] carbamato (0,390 g, 1,73 mmol) sintetizado de acuerdo con el método descrito en WO2007105154.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:1.21-1.35 (1H, m), 1.43 (9H, s),  
5 1.52-1.63 (1H, m), 1.70, 1.71 (3H, s x2), 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).

(Paso 38-2)

10 2 - [(2S, 5R) -5- (terc-butoxicarbonilamino) tetrahidropiran-  
2-il] - 7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-ácido  
carboxílico

Se obtuvo el compuesto del título (0,346 g, 0,833 mmol, 97%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
15 1-2 utilizando metil 2 [(2S, 5R) -5- (terc-  
butoxicarbonilamino) tetrahidropiran-2-il] -7-cloro-2,4-  
dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato (0,379 g, 0,858 mmol)  
sintetizado en el paso 38-1.

MS (APCI) m/z: 426 (M-H)<sup>-</sup>.

(Paso 38-3)

Terc-butilo N - [(3R, 6S) -6- [7-cloro-5 - [(4,6-dimetil-2-  
oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil] 2,4- dimetil-  
5 1,3-benzodioxol-2-il] tetrahidropirano-3-il] carbamato

Se obtuvo el compuesto del título (0,457 g, 0,813 mmol, 100%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
1-3 usando 2-[(2S, 5R) -5- (terc-butoxicarbonilamino)  
tetrahidropiran-2-il] - 7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-  
10 5-ácido carboxílico (0,348 g, 0,814 mmol) sintetizado en el  
paso 38-2.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21-1.33 (1H, m), 1.43 (9H, s),  
1.50-1.72 (1H, m), 1.67, 1.68 (3H, s x2), 1.77-1.88 (1H, m),  
2.08-2.17 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.36 (3H, s),  
15 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, brs).

MS (APCI) m/z: 562 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 38-4)

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

Se obtuvo el compuesto del título (0,343 g, 0,742 mmol, 91%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
3-4 utilizando terc-butil-N - [(3R, 6S) -6- [7-cloro-5 -  
[( 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil]  
10 -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il] tetrahidropirano-3-il]  
carbamato (0,457 g, 0,813 mmol) sintetizado en el paso 38-3.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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-  
15 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).

MS (APCI) m/z: 462 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,132 g, 0,269 mmol, 37%  
5 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
3-5 usando 2 - [(2S, 5R) -5-aminotetrahidropirano-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) sintetizado en el paso 38-4.

10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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  
15 (1H, brs).

MS (APCI) m/z: 490 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo

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)

(Paso 39-1)

5 Terc-butilo 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] tetrahidropirano-3-il] carbamato

Se obtuvo el compuesto del título (0,191 g, 0,331 mmol, 86%  
10 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-3 usando 2 - [(2S, 5R) -5- (terc-butoxicarbonilamino) tetrahidropiran-2-il] - 7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico (0,165 g, 0,386 mmol) sintetizado en el  
paso 38-2 y 3-(aminometil) -4-metoxi-6-metil-1, 2-  
15 dihidropiridin-2-ona hidrocioruro (0,087 g, 0,424 mmol) sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento WO 20131201042.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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  
5 = 4.8 Hz), 6.08 (1H, s), 6.78-6.85 (2H, m), 7.95 (1H, t, J =  
4.8 Hz), 11.44 (1H, brs). MS APCI) m/z: 578 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 39-2)

2 - [(2S, 5R) -5-aminotetrahidropirano-2-il] -7-cloro-N -  
[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil] -  
10 2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

Se obtuvo el compuesto del título (0,152 g, 0,318 mmol, 97%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
3-4 utilizando terc-butil-N - [(3R, 6S) -6- [7-cloro-5 -  
[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)  
15 metilcarbamoil] -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il]  
tetrahidropirano-3-il] carbamato (0,189 g, 0,327 mmol)  
sintetizado en el paso 39-1.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 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).

MS (APCI)  $m/z$ : 478  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

(Paso 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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,119 g, 0,234 mmol, 97% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-5 usando 2 - [(2S, 5R) -5-aminotetrahidropirano-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) sintetizado en el paso 39-2.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 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,  $J$   
5 = 4.9 Hz), 6.08 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.95 (1H, t,  $J$  = 4.9  
H), 11.4 (1H, s).

MS (APCI)  $m/z$ : 506 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 40

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

(Paso 40-1)

Terc-butilo 4 - [(7-cloro-5-metoxycarbonil-2,4-dimetil-1,3-  
benzodioxol-2-il) metil] piperidina-1-carboxilato

15 Se obtuvo el compuesto del título (1,45 g, 3,30 mmol, 65% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-1  
utilizando 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.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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),  
5 2.39 (3H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.92-4.15 (2H, m), 7.56 (1H, s).

(Paso 40-2)

2 - [(-butoxicarbonil-4-piperidilo 1-terc) metil] -7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico

10 Se obtuvo el compuesto del título (1,27 g, 2,99 mmol, 91% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-2 utilizando terc-butil 4 - [(7-cloro-5-metoxicarbonil-2,4-dimetil-1, 3-benzodioxol-2-il) metil] piperidina-1-carboxilato (1,45 g, 3,30 mmol) sintetizado en el paso 40-1.

15 (Paso 40-3)

Terc-butilo 4 - [[7-cloro-5 - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil] -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol- 2-il] metil] piperidina-1-carboxilato

Se obtuvo el compuesto del título (1,67 g, 2,98 mmol, 100% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-3  
usando 2 - [(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil) metil] -7-  
cloro-2, 4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico (1,27  
5 g, 2,99 mmol) sintetizado en el paso 40-2.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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),  
10 6.90 (1H, s), 7.26 (1H, t,  $J = 6.1$  Hz), 12.15 (1H, s).

MS (APCI)  $m/z$ : 560  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

(Paso 40-4)

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

Se obtuvo el compuesto del título (0,619 g, 1,34 mmol, 45% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-4  
utilizando terc-butil 4 - [[7-cloro-5 - [(4,6-dimetil-2- oxo-

1,2-dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil] -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il] metil] piperidina-1-carboxilato (1,67 g, 2,98 mmol) sintetizado en el paso 40- 3.

MS (APCI) m/z: 460 (M+H)<sup>+</sup>.

5 (Paso 40-5)

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

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

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

MS (APCI) m/z: 474 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 41

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

(Paso 41-1)

Metil 7-bromo-2- (1,4-dioxaespiro [4.5] decan-8-il) -2,4-  
10 dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato

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

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

MS (APCI) m/z: 427, 429 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 41-2)

7-Bromo-2- (1,4-dioxaspiro [4.5] decan-8-il) -2,4-dimetil-  
1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico

5 Se obtuvo el compuesto del título (0,817 g, 1,98 mmol, 95% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-2  
utilizando metil 7-bromo-2- (1,4-dioxaspiro [4.5] decan-8-  
il) - 2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo  
(0,893 g, 2,09 mmol) sintetizado en el paso 41-1.

10 (Paso 41-3)

7-Bromo-N - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)  
metil] -2- (1,4-dioxaspiro [4.5] decan-8-il) -2, 4-dimetil-  
1,3-benzodioxol-5-carboxamida

Se obtuvo el compuesto del título (1,02 g, 1,87 mmol, 95% de  
15 rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-3  
usando 7-bromo-2- (1,4-dioxaspiro [4.5] decan-8-il) -2 , 4-  
dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (0,817 g, 1,98 mmol)  
sintetizado en el paso 41-2.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 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,  $J =$   
5 4.9 Hz), 11.48 (1H, s).

MS (APCI)  $m/z$ : 547, 549 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

MS (APCI)  $m / z$ : 547, 549 ( $\text{M} + \text{H}$ )  $^+$ .

(Paso 41-4)

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

7-Bromo-N - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)  
metil] -2- (1,4-dioxoespiro [4.5] decan-8-il) -2, 4-dimetil-  
1,3-benzodioxol-5-carboxamida (0,817 g, 1,98 mmol)  
15 sintetizado en el paso 41-3 se disolvió en tetrahidrofurano  
acuoso (2,4 ml). A la solución, se añadió 4M de ácido  
clorhídrico 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 de sodio, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después de la concentración a presión  
5 reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol: cloroformo = 100: 0 → 95: 5) para obtener el compuesto del título (0,292 g, 0,580 mmol, 35% de rendimiento).

MS (APCI) m/z: 503,505 (M+H)<sup>+</sup>.

10 (Paso 41-5)

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

Se obtuvo el compuesto del título (0,089 g, 0,167 mmol, 29%  
15 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 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) sintetizado

en el paso 41-4 y una solución de 2.0M de dimetilamina en tetrahidrofurano (2,90 ml, 5,79 mmol).

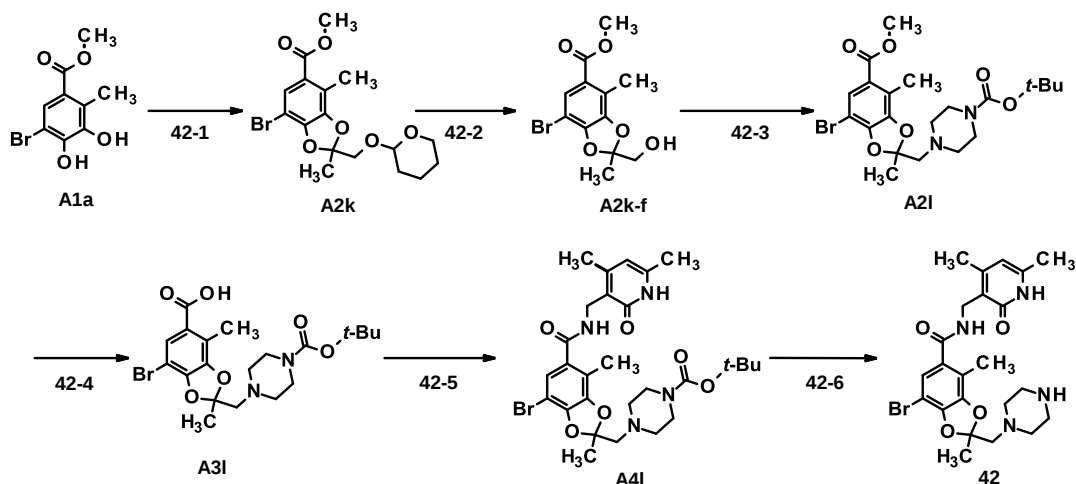
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 1.25-1.39 (2H, m), 1.45-1.54 (4H, m), 1.58 (3H, s), 1.88-1.98 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.12 (6H, s), 2.16 (3H, s), 4.21 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 5.85 (1H, s), 6.93 (1H, s), 8.13 (1H, t,  $J = 4.9$  Hz), 11.47 (1H, s).

MS (APCI)  $m/z$ : 532, 534 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Ejemplo 42

10 7-Bromo-N - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil] -2,4-dimetil-2- (piperazin-1-ilmetil) -1,3 - benzodioxole-5-carboxamida (42)

[Fórmula 36]



(Paso 42-1)

Metil 7-bromo-2,4-dimetil-2- (tetrahidropiran-2-iloximetil) -

5 1,3-benzodioxol-5-carboxilato (A2K)

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

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).

(Paso 42-2)

Metil 7-bromo-2- (hidroximetil) -2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-  
5 5-carboxilato de etilo (A2K-f)

A una solución del compuesto (A2K) (21,0 g, 52,3 mmol)  
sintetizado en el paso 42-1 en metanol (156 ml), se añadió  
hidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,498 g, 2,62 mmol), y  
la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El  
10 disolvente en la solución de reacción se separó por  
destilación, y el residuo obtenido se diluyó con acetato de  
etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de  
bicarbonato de sodio y solución salina saturada, y después se  
secó sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se filtró a  
15 través de celita, y el disolvente se separó por destilación a  
presión reducida. El residuo obtenido se purificó por  
cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de

etilo = 100: 0 → 80:20) para obtener el compuesto del título (11,7 g, 37,0 mmol, 71% de rendimiento).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.76 (3H, s), 2.02 (1H, brs), 2.43 (3H, s), 3.87 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.88 (3H, s), 3.85 (3H, s),  
5 3.88-3.94 (1H, m), 4.70-4.75 (1H, m), 7.73 (1H, s).

MS (APCI)  $m/z$ : 317, 319 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(Paso 42-3)

Terc-butilo 4 - [(7-bromo-5-metoxycarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il) metil] piperazina-1-carboxilato (A2I)

10 El compuesto (A2K-f) (0,250 g, 0,788 mmol) sintetizado en el paso 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) bajo enfriamiento con hielo, y después la mezcla se agitó durante  
15 1 hora. Se añadió 1- (terc-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 de sodio y solución salina saturada,  
y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración a  
través de celita, el disolvente se separó por destilación a  
presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por  
5 cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de  
etilo = 100: 0 → 86:14) para obtener el compuesto del título  
(0,269 g, 0,554 mmol , 70% de rendimiento).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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),  
10 3.86 (3H, s), 7.68 (1H, s).

MS (APCI)  $m/z$ : 485, 487 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(Paso 42-4)

7-Bromo-2-[(4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-il) metil] -  
2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico (A3I)  
15 Se obtuvo el compuesto del título (0,261 g, 0,554 mmol, 100%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
1-2 utilizando el compuesto (A2I) (0,269 g, 0,554 mmol)  
sintetizado en el paso 42-3.

MS (APCI) m / z: 469, 471 (M + H) +.

MS (APCI) m/z: 469, 471 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 42-5)

5 Terc-butilo 4 - [[7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-  
dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-  
benzodioxol-2-il] metil] piperazina-1-carboxilato (A4I)

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

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

15 MS (APCI) m/z: 605, 607 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 42-6)

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

Se obtuvo el compuesto del título (0.170 g, 0.336 mmol, 87%  
5 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
3-4 utilizando el compuesto (A4I) (0.233 g, 0,385 mmol)  
sintetizado en el paso 42-5.

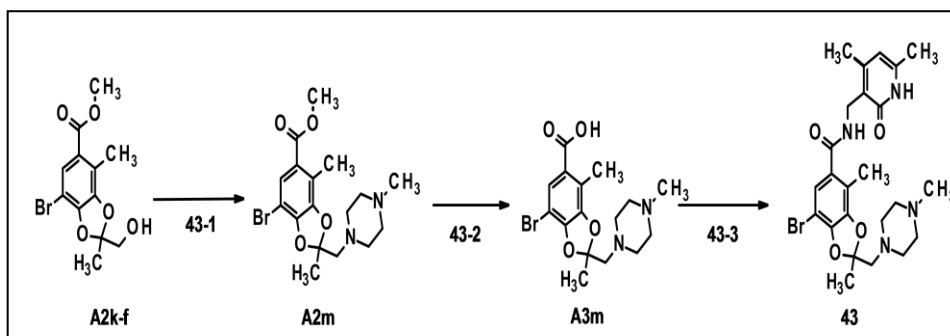
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.72 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.26  
(3H, s), 2.37 (3H, s), 2.50-2.65 (4H, m), 2.69 (2H, s), 2.71-  
10 2.77 (4H, m), 4.48 (2H, d,  $J = 6.1$  Hz), 5.94 (1H, s), 7.00  
(1H, s), 7.19 (1H, t,  $J = 6.1$  Hz).

MS (APCI)  $m/z$ : 505, 507 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Ejemplo 43

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

[Fórmula 37]



(Paso 43-1)

5 Metil 7-bromo-2,4-dimetil-2 - [(4-metilpiperazina-1-il) metil] -1,3-benzodioxol-5-carboxilato (A2m)

Se obtuvo el compuesto del título (0,138 g, 0,346 mmol, 44% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 42-3 utilizando el compuesto (A2K-f) (0,250 g, 0,788 mmol)

10 sintetizado en el paso 42-2 y 1-metilpiperazina (0,158 g, 1,58 mmol).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).

15 MS (APCI) m/z: 399, 401 (M+H) $^+$ .

(Paso 43-2)

7-Bromo-2,4-dimetil-2 - [(4-metil-piperazin-1-il) metil] - 1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico (A3M)

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

5 MS (APCI) m/z: 385, 387 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 43-3)

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

10 Se obtuvo el compuesto del título (0,096 g, 0,184 mmol, 53% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-3 usando el compuesto (A3M) (0,133 g, 0,346 mmol) sintetizado en el paso 43-2.

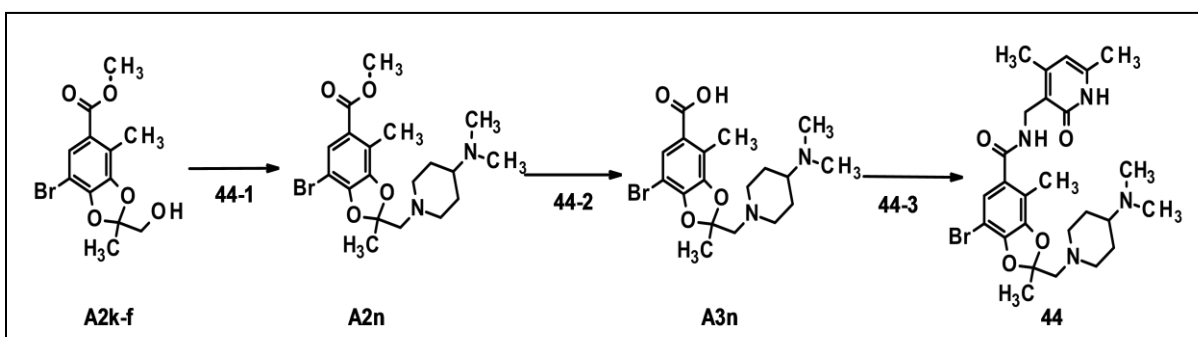
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.72 (3H, s), 2.15-2.45 (4H, m),  
15 2.22 (6H, s), 2.27 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.55-2.75 (4H, m),  
2.72 (2H, s), 4.50 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.96 (1H, s), 7.01  
(2H, s), 7.20-7.28 (1H, m), 11.85 (1H, brs).

MS (APCI) m/z: 519, 521 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 44

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)

5 [Fórmula 38]



(Paso 44-1)

10 Metil-7-bromo-2- [[4- (dimetilamino) -1-piperidil] metil] -  
 2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato (A2n)

Se obtuvo el compuesto del título (0,808 g, 1,89 mmol, 100%  
 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
 42-3 utilizando el compuesto (A2K-f) (0,250 g, 0,788 mmol)

15 sintetizado en el paso 42-2 y 4- dimetilaminopiperidina  
 (0,600 g, 1,89 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

(Paso 44-2)

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

Se obtuvo el compuesto del título (0,135 g, 0,328 mmol, 100% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-2 utilizando el compuesto (A2n) (0,140 g, 0,328 mmol)

10 sintetizado en el paso 44-1.

Paso 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)

15 Se obtuvo el compuesto del título (0,048 g, 0,088 mmol, 27% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1 a 3 usando el compuesto (A3N) (0,135 g, 0,328 mmol) sintetizado en el paso 44-2.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 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),  
 5 6.95 (1H, s), 8.11 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz), 11.50 (1H, brs).

MS (APCI)  $m/z$ : 547, 549 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

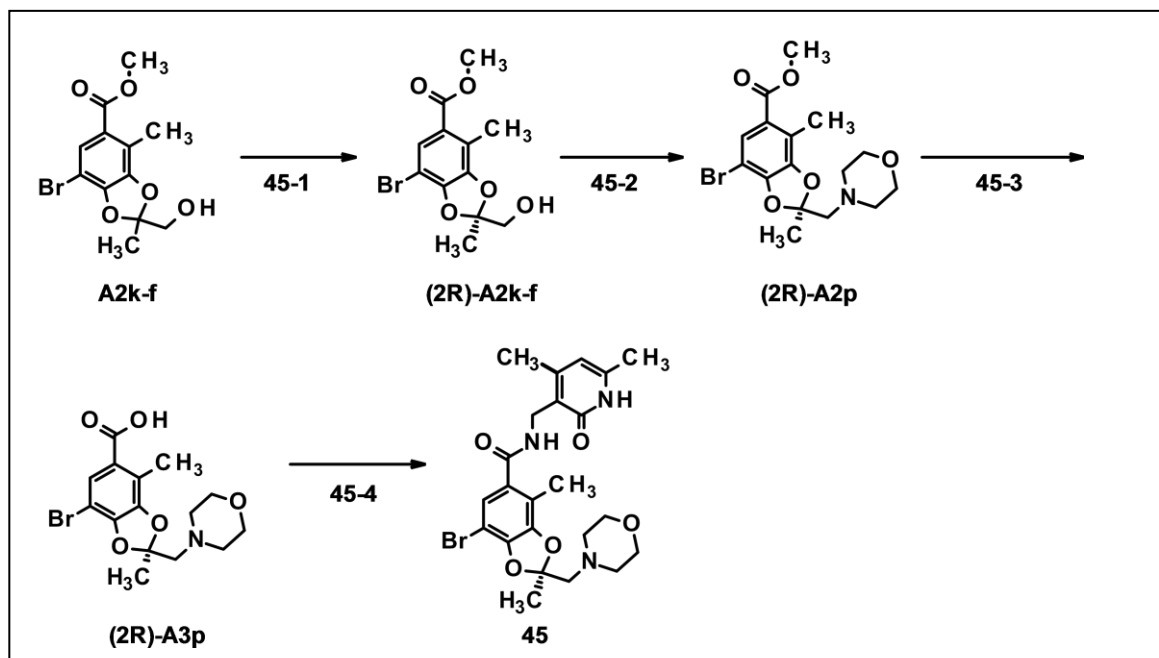
Ejemplo 45

(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)

10 carboxamida (45)

[Fórmula 39]

15



(Paso 45-1)

Metil (2R) -7-bromo-2,4-dimetil-2- (hidroximetil) -1,3-  
benzodioxol-5-carboxilato ((2R) -A2k-f)

El compuesto (A2K-f) sintetizado en el paso 42-2 se resolvió  
5 en cada enantiómero en las siguientes condiciones:

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

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

Velocidad de flujo: 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))

Los siguientes pasos se llevaron a cabo utilizando el primer  
15 pico separado usando una columna quirral preparativa.

(Paso 45-2)

Metil (2R) -7-bromo-2,4-dimetil-2- (morfolinometil) -1,3-  
benzodioxol-5-carboxilato ((2R) -A2p)

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

5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).

MS (ESI)  $m/z$ : 386, 388 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(Paso 45-3)

10 (2R) -7-bromo-2,4-dimetil-2- (morfolinometil) -1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico ((2R) -A3p)

Se obtuvo el compuesto del título (11,7 g, 31,5 mmol, 100% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-2 utilizando el compuesto ((2R) -A2p) (12,2 g, 31,5 mmol)

15 sintetizado en el paso 45-2.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).

MS (ESI)  $m/z$ : 370, 372 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

(Paso 45-4)

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

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

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.73 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.27  
10 (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, br s).

MS (ESI) m/z: 506, 508 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 46

15 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)

(Paso 46-1)

Metil 2- [trans-4- (terc-butoxicarbonilamino) ciclohexil] -7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato

Se obtuvo el compuesto del título (0,563 g, 1,49 mmol, 100% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso

5 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.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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, br s), 7.36 (1H, d, J = 11.0 Hz).

(Paso 46-2)

2-[trabs-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico

Se obtuvo el compuesto del título (0,188 g, 0,459 mmol, 93% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso

1-2 utilizando 2- [trans-4- (terc-butoxicarbonilamino)

ciclohexil] -7-fluoro-2,4 dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato (0,210 g, 0,495 mmol) sintetizado en el paso 46-1.  
(Paso 46-3)

5 Terc -butil 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

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

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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, br s), 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, br s).

MS (APCI) m/z: 544 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 46-4)

2-(trans-4-aminociclohexil)-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxole-5-carboxamida

- 5 Se obtuvo el compuesto del título (0,064 g, 0,144 mmol, 98% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-4 utilizando terc-butil-N-[(trans-4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metilcarbamoyl]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il] ciclohexil] carbamato (0,080 g, 0,147 mmol) sintetizado en el paso 46-3.

(Paso 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)

- 15 Se obtuvo el compuesto del título (0,038 g, 0,081 mmol, 56% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-5 utilizando 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)  
sintetizado en el paso 46-4.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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  
5 (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, br s).

MS (APCI)  $m/z$ : 472 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Ejemplo 47

10 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)

(Paso 47-1)

Metil 2-[trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexil]-2,4,7-  
15 trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato

Se obtuvo el compuesto del título (7,99 g, 19,0 mmol, 95% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 13-  
1 usando el compuesto (Ald) (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.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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  
5 (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, br s), 7.36 (1H, s).

MS (ESI) m / z: 442 (M + Na) +.

(Paso 47-2)

2- [trans-4-(terc-butoxicarbonilamino) ciclohexil]-2,4,7-  
10 trimetil-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico

Se obtuvo el compuesto del título (5.79 g, 14,3 mmol, 75% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-2 utilizando metil 2- [trans-4- (terc-butoxicarbonilamino) ciclohexil] 2,4,7-trimetil -1,3-benzodioxol-5-carboxilato  
15 (7.99 g, 19.0 mmol) sintetizado en el paso 47-1.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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, br s), 7.51 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 428 (M+Na)<sup>+</sup>.

(Paso 47-3)

5 Terc-butil N- [trans-4- [5 - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metilcarbamoyl] 2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-2-il] ciclohexil] carbamato

Se obtuvo el compuesto del título (6,09 g, 11,3 mmol, 79% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-3

10 utilizando 2- [trans-4- (terc-butoxicarbonilamino) ciclohexil] 2,4,7-trimetil- 1,3-benzodioxol-5-carboxílico (5,79 g, 14,3 mmol) sintetizado en el paso 47-2.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

MS (ESI) m/z: 540 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 47-4)

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

Se obtuvo el compuesto del título (6,25 g, 14,2 mmol, 100% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-4  
utilizando terc-butil-N- [trans-4- [5 - [(4,6-dimetil-2- oxo-  
1,2-dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil] 2,4,7-trimetil-1,3-  
10 benzodioxol-2-il] ciclohexil] carbamato (7,68 g, 14,2 mmol)  
sintetizado en el paso 47-3.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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,  
15 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).

MS (ESI) m/z: 440 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 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)

Se obtuvo el compuesto del título (5,16 g, 11,0 mmol, 78% de  
5 rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-5  
utilizando 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) sintetizado en  
el paso 47-4.

10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 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).

15 MS (ESI) m/z: 468 (M+H)<sup>+</sup>.

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

Columna: Daicel CHIRALCEL OZ-3 4.6 mm de diámetro x 150 mm L

Disolvente de elución: n-hexano: etanol: dietilamina = 60:

40: 0,04 (V / V)

Velocidad de flujo: 1,00 ml / min

Temperatura: 35°C

5 Primer pico: 4,5 min (rotación específica  $[\alpha]_{D^{20}} = 15,6$  (C = 1,0, cloroformo))

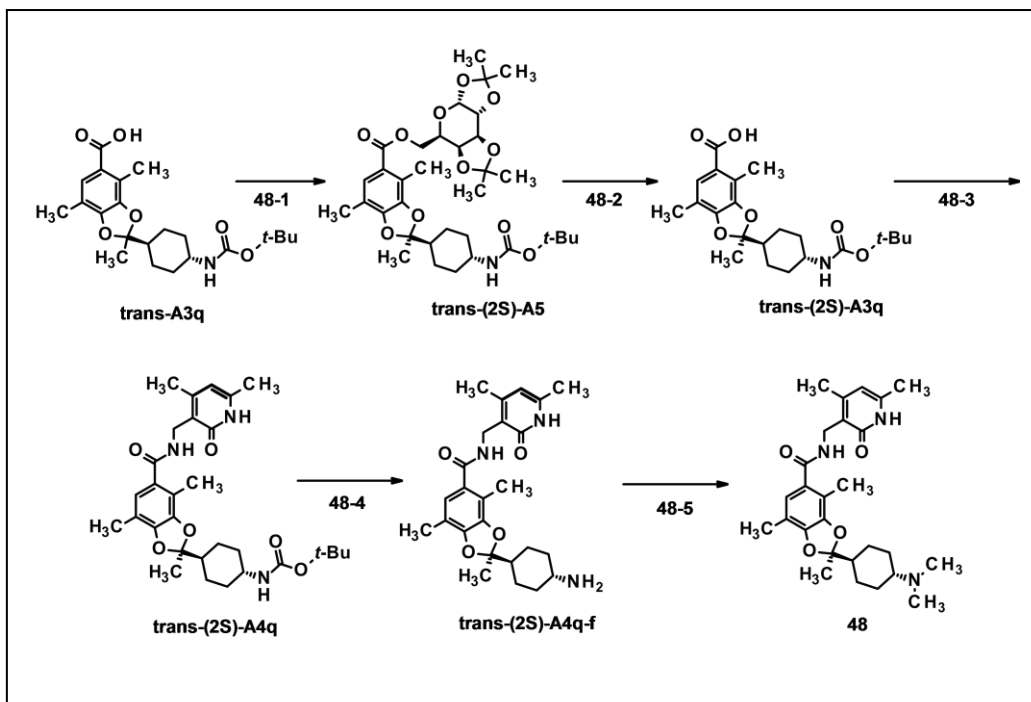
Segundo pico: 6,2 min (rotación específica  $[\alpha]_{D^{20}} = -15,6$  (C = 1,0, cloroformo))

Ejemplo 48

10 (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)

[Fórmula 40]

5



10 (Paso 48-1)

[(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 (2S) -2- [trans-4- (terc-butoxicarbonilamino) ciclohexil] 2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato

15 (trans- (2S) -A5)

El compuesto del título (61,5 g, 94,9 mmol, 80% de rendimiento) se obtuvo por esterificación en las mismas condiciones que en el paso 1-3 usando el compuesto (trans-

A3q) (48,0 g, 118 mmol) sintetizado en el paso 47-2 y  
1,2:3,4-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosas (46,2 g, 178  
mmol).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02-1.15 (2H, m), 1.25-1.37 (2H,  
5 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).

10 Este compuesto se resuelve en cada diastereómero en las  
siguientes condiciones:

Columna: Daicel CHIRALPAK ID 4,6 mm ID x 250 mm L

Disolvente de elución: n-hexano: 2-propanol = 70:30 (V/V)

Velocidad de flujo: 1,00 ml/min

15 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  $[\alpha]_D^{20} = -10,6$  (c = 1,0, cloroformo))

Los siguientes pasos se llevaron a cabo utilizando el segundo pico separado usando una columna quiral preparativa.

5 (Paso 48-2)

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

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

(Paso 48-3)

Terc -butil N- [trans-4 - [(2S) -5 - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-  
15 dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil] 2,4,7-trimetil- 1,3-  
benzodioxol-2-il] ciclohexil] carbamato (trans- (2S) -A4q)

Se obtuvo el compuesto del título (4,73 g, 8,76 mmol, 92% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-3

usando el compuesto (trans- (2S) -A3q) (3,86 g, 9,51 mmol) sintetizado en el paso 48-2.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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  
5 (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, br s).

MS (ESI) m/z: 540 (M+H)<sup>+</sup>.

10 (Paso 48-4)

(2S) -2- (4-aminociclohexil trans) -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)

Se obtuvo el compuesto del título (4,09 g, 8,76 mmol, 100% de  
15 rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-4 utilizando el compuesto (trans- (2S) -A4q) (4,73 g, 8,76 mmol) sintetizado en el paso 48- 3.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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),  
5 7.08-7.14 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 440 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 48-5)

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

Se obtuvo el compuesto del título (3,03 g, 6,48 mmol, 74% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-5  
utilizando el compuesto (trans- (2S) -A4q-f) (4,11 g, 8,82  
mmol) sintetizado en el paso 48-4.

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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, br s).

MS (ESI) m/z: 468 (M+H)<sup>+</sup>.

Rotación específica  $[\alpha]_D^{20} = 15,6$  (C = 1,0, cloroformo)

5 Este compuesto de acuerdo con el compuesto de la primera pico  
obtenido bajo las condiciones de resolución utilizando una  
columna quiral descrito en el Ejemplo 47.

Ejemplo 49

2 - [(2S, 5R) -5- (dimetilamino) tetrahidropiran-2-il] -N -  
10 [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil] -2, 4,7-  
trimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (49)

(Paso 49-1)

Metil 2 - [(2S, 5R) -5- (terc-butoxicarbonilamino)  
tetrahidropiran-2-il] 2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-  
15 carboxilato

Se obtuvo el compuesto del título (0,154 g, 0,365 mmol, 37%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
13-1 usando el compuesto (A1d) (0,196 g, 1,00 mmol)

sintetizado en el Ejemplo de Referencia 4 y terc-butil N-  
[(3R, 6S) -6-ethynyltetrahydropyran-3-il] carbamato de metilo  
(0,338 g, 1,50 mmol) sintetizado de acuerdo con el método  
descrito en el documento WO 2007105154.

5 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

10 (Paso 49-2)

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

Se obtuvo el compuesto del título (0,147 g, 0,365 mmol, 100%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso

15 1-2 utilizando metil 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 el paso 49-1.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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,  
5 s).

MS (APCI)  $m/z$ : 406 (M-H) $^-$ .

(Paso 49-3)

Terc-butilo N - [(3R, 6S) -6- [5 - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-  
dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil] 2,4,7-trimetil- 1,3-  
10 benzodioxol-2-il] tetrahidropirano-3-il] carbamato

Se obtuvo el compuesto del título (0,190 g, 0,351 mmol, 96%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
1-3 usando 2 - [(2S, 5R) -5- (terc-butoxicarbonilamino)  
tetrahidropiran-2-il] - 2,4,7-trimetil-1,3-benzodioxol-5-  
15 carboxílico (0,147 g, 0,365 mmol) sintetizado en el paso 49-2.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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, br s).

MS (APCI) m/z: 542 (M+H)<sup>+</sup>.

5 (Paso 49-4)

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

Se obtuvo el compuesto del título (0,143 g, 0,324 mmol, 92%  
10 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-4 utilizando terc-butil-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] tetrahidropirano-3-il] carbamato de metilo (0,190 g, 0,351 mmol ) sintetizado en el  
15 paso 49-3.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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, br s).

MS (APCI) m/z: 442 (M+H)<sup>+</sup>.

5 (Paso 49-5)

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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,128 g, 0,273 mmol, 84%  
10 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-5 usando 2 - [(2S, 5R) -5-aminotetrahidropirano-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) sintetizado en el paso 49 -4.

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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, br s).

MS (APCI) m/z: 470 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 50

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)

(Paso 50-1)

Metil 2- [trans-4- (terc-butoxicarbonilamino) ciclohexil] -7-  
10 metoxi-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato

Se obtuvo el compuesto del título (0,043 g, 0,098 mmol, 27% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 13-1 usando el compuesto (A1e) (0,077 g, 0,364 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 5 y terc-butil N-  
15 (trans-4-ethynylcyclohexyl) carbamato (0,122 g, 0,547 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 13.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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, br s), 7.21 (1H, s).

(Paso 50-2)

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

Se obtuvo el compuesto del título (0,042 g, 0,098 mmol, 100%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
1-2 utilizando 2- [trans-4- (terc-butoxicarbonilamino)  
ciclohexil] -7-metoxi-2,4 dimetil-1,3-benzodioxol-5-  
10 carboxilato de metilo (0,043 g, 0,098 mmol) sintetizado en el  
paso 50-1.

(Paso 50-3)

Terc -butil N- [trans-4- [5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-  
dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil] -7-metoxi-2,4-dimetil-1,  
15 3-benzodioxol-2-il] ciclohexil] carbamato

Se obtuvo el compuesto del título (0,044 g, 0,079 mmol, 80%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
1-3 utilizando 2- [trans-4- (terc-butoxicarbonilamino)

ciclohexil] -7-metoxi-2,4- ácido dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (0,042 g, 0,098 mmol) sintetizado en el paso 50-2.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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  
5 (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, br s).

MS (APCI)  $m/z$ : 556  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

10 (Paso 50-4)

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

Se obtuvo el compuesto del título (0,033 g, 0,072 mmol, 86%  
15 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-4 utilizando terc-butil-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 (0,044 g, 0,079 mmol) sintetizado en el paso 50- 3.

(Paso 50-5)

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

Se obtuvo el compuesto del título (0,018 g, 0,037 mmol, 51%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
3-5 utilizando 2- (trans-4-aminociclohexil) -N - [(4,6-  
10 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)  
sintetizado en el paso 50-4.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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  
15 (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, br s).

MS (APCI) m/z: 484 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 51

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)

5 (Paso 51-1)

Terc-butil 4-(4,7-dicloro-5-metoxycarbonil-2-metil-1,3-  
benzodioxol-2-il) piperidina-1-carboxilato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título (2,81 g, 6,30 mmol, 83% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-1  
10 utilizando el compuesto (E2) (1,80 g, 7,59 mmol) sintetizado  
en el Ejemplo de Referencia 6 y terc-butílico del ácido 4-  
etinilpiperidina-1-carboxilato de etilo (2,38 g, 11,4 mmol)  
sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento  
WO 2008156739.

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

(Paso 51-2)

2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidilo)-4,7-dicloro-2-metil-  
1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico

Se obtuvo el compuesto del título (2,72 g, 6,29 mmol, 100% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-2  
5 utilizando terc-butyl-4- (4,7-dicloro-5-metoxycarbonil-2-  
metil-1,3 -benzodioxol-2-il) piperidina-1-carboxilato (2,81 g,  
6,30 mmol) sintetizado en el paso 51-1.

(Paso 51-3)

Terc-butyl 4-[4,7-dicloro-5-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-  
10 dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil] -2-metil-1,3-  
benzodioxol-2-il] piperidina-1-carboxilato

Se obtuvo el compuesto del título (2,78 g, 4,91 mmol, 78% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-3  
utilizando 2- (1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil) -4,7-  
15 dicloro-2-metil-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico (2,72 g,  
6,29 mmol) sintetizado en el paso 51-2.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

MS (APCI) m/z: 566 (M+H)<sup>+</sup>.

5 (Paso 51-4)

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

Se obtuvo el compuesto del título (2,13 g, 4,57 mmol, 93% de  
10 rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-4 utilizando terc-butil-4- (4,7-dicloro-5-metoxicarbonil-2-metil-1,3 -benzodioxol-2-il) piperidina-1-carboxilato (2,78 g, 4,91 mmol) sintetizado en el paso 51-3.

MS (APCI) m/z: 466 (M+H)<sup>+</sup>.

15 (Paso 51-5)

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)

Se obtuvo el compuesto del título (1,04 g, 2,17 mmol, 96% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-5  
utilizando 4,7-dicloro-N - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2 -  
dihidropiridin-3-il) metil] -2-metil-2- (4-piperidil) -1,3-  
5 benzodioxol-5-carboxamida (1,05 g, 2,25 mmol) sintetizado en  
el paso 51-4.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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  
10 (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).

MS (APCI) m/z: 480 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 52

4,7-dicloro-N - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)  
15 metil] -2- (1-etil-4-piperidil) -2-metil-1 , 3-benzodioxol-5-  
carboxamida (52)

Se obtuvo el compuesto del título (0,757 g, 1,53 mmol, 68% de  
rendimiento) en forma de acetato a través de la misma

reacción que en el paso 3-5 utilizando 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) sintetizado en el paso 51-4 y acetaldehído (1,48 g, 33,8 mmol).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 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).

MS (APCI)  $m/z$ : 494 (M+H) $^+$ .

#### 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)  
(Paso 53-1)

Metil 2- [trans-4- (terc-butoxicarbonilamino) ciclohexil] -  
4,7-dicloro-2-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato

Se obtuvo el compuesto del título (0,918 g, 1,92 mmol, 68% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 13  
5 a 1 usando el compuesto (E2) (0,721 g, 2,83 mmol) sintetizado  
en el Ejemplo de Referencia 6 y terc-butil N- (trans-4-  
ethynylcyclohexyl) carbamato (0,950 g, 4,25 mmol sintetizado  
en el Ejemplo de referencia 13.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.04-1.18 (2H, m), 1.27-1.40 (2H,  
10 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, br s),  
7.51 (1H, s).

(Paso 53-2)

2- [trans-4-(terc-butoxicarbonilamino) ciclohexil-]-4,7-  
15 dicloro-2-metil-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico

Se obtuvo el compuesto del título (0,194 g, 0,413 mmol, 92%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
1-2 utilizando metil 2- [trans-4- (terc-butoxicarbonilamino)

ciclohexil] -4,7-dicloro-2 metil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato (0,215 g, 0,450 mmol) sintetizado en el paso 53-1.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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  
5 (2H, m), 3.34-3.50 (1H, m), 4.40 (1H, br s), 7.67 (1H, s).

MS (APCI)  $m/z$ : 444 (M-H) $^-$ .

(Paso 53-3)

Terc -butil N- [trans-4- [4,7-dicloro-5 - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil] -2-metil-1, 3-  
10 benzodioxol-2-il] ciclohexil] carbamato

Se obtuvo el compuesto del título (0,225 g, 0,384 mmol, 95% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-3 utilizando 2- [trans-4- (terc-butoxicarbonilamino) ciclohexil] -4,7-dicloro-2-metil-1,3-benzodioxol-5-ácido  
15 carboxílico (0,190 g, 0,405 mmol) sintetizado en el paso 53-2.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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, br s).

MS (APCI) m/z: 580 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 53-4)

5 2- (trans-4-aminociclohexil) -4,7-dicloro-N - [(4,6-dimetil-  
2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil] -2-metil-1,3 -  
benzodioxole-5-carboxamida

Se obtuvo el compuesto del título (0,182 g, 0,378 mmol, 100%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso

10 3-4 utilizando terc-butil-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 (0,221 g,  
0,378 mmol) sintetizado en el paso 53- 3.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.03-1.18 (2H, m), 1.21-1.36 (2H,  
15 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).

MS (APCI) m/z: 480 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 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 Se obtuvo el compuesto del título (0,088 g, 0,173 mmol, 46%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
3-5 utilizando 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)  
10 sintetizado en el paso 53-4.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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),  
15 11.87 (1H, br s).

MS (APCI)  $m/z$ : 508  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

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)

(Paso 54-1)

5 Metil 2 - [(2S, 5R) -5- (terc-butoxicarbonilamino)  
tetrahidropiran-2-il] -4,7-dicloro-2-metil-1,3-benzodioxol-5-  
carboxilato

Se obtuvo el compuesto del título (0,496 g, 1,07 mmol, 70% de  
rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 13-

10 1 usando el compuesto (E2) (0,500 g, 1,54 mmol) sintetizado  
en el Ejemplo de Referencia 6 y terc-butil N- [(3R, 6S) -6-  
ethynyltetrahydropyran-3-il] carbamato (0,520 g, 2,31 mmol)  
sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento  
WO 2007105154.

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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, br s), 7.52 (1H, s).

(Paso 54-2)

2 - [(2S, 5R) -5- (terc-butoxicarbonilamino) tetrahidropiran-  
5 2-il] -4,7- dicloro-2-metil-1,3-benzodioxol-5-ácido  
carboxílico

Se obtuvo el compuesto del título (0,481 g, 1,07 mmol, 100%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
1-2 utilizando metil 2 - [(2S, 5R) -5- (terc-  
10 butoxicarbonilamino) tetrahidropiran-2-il] -4,7-dicloro-2-  
metil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato (0,496 g, 1,07 mmol)  
sintetizado en el paso 54-1.

MS (ESI) m/z: 446 (M-H)<sup>-</sup>.

(Paso 54-3)

15 Terc-butilo 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] tetrahidropirano-3-il] carbamato

Se obtuvo el compuesto del título (0,336 g, 0,569 mmol, 53% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-3 usando 2 - [(2S, 5R) -5- (terc-butoxicarbonilamino) tetrahidropiran-2-il] - 4,7-dicloro-2-metil-1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico (0,481 g, 1,07 mmol) sintetizado en el paso 54-2.

MS (ESI) m/z: 582 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 54-4)

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

Se obtuvo el compuesto del título (0,176 g, 0,364 mmol, 64% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-4 utilizando terc-butil-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] tetrahidropirano-3-il] carbamato (0,332 g, 0,569 mmol) sintetizado en el (Paso 54-3.

MS (ESI) m/z: 482 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 54-5)

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)

5 Se obtuvo el compuesto del título (0,036 g, 0,070 mmol, 19%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
3-5 usando 2 - [(2S, 5R) -5-aminotetrahidropirano-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  
10 mmol) sintetizado en el paso 54-4.

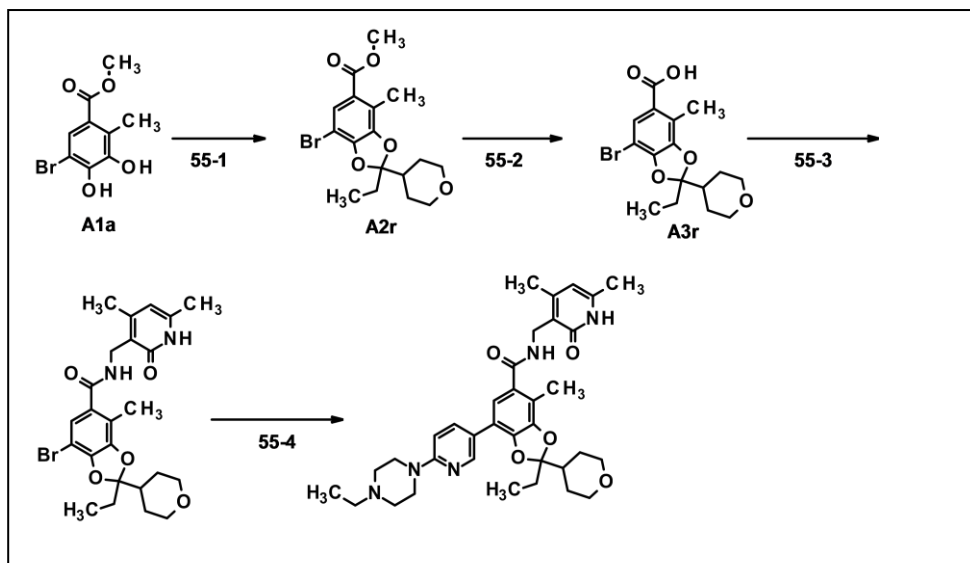
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.70 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.29  
(3H, s), 2.35 (3H, s), 4.43 (2H, s), 6.10 (1H, s), 6.61 (1H,  
s), 6.98 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 510 (M+H)<sup>+</sup>.

15 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)

[Fórmula 41]



(Paso 55-1)

Metil 7-bromo-2-etil-4-metil-2- (tetrahidropiran-4-il) -1,3-  
benzodioxol-5-carboxilato (A2r)

El compuesto (A1a) (2,50 g, 9,58 mmol) sintetizado en el  
Ejemplo de Referencia 1 se disolvió en tolueno (100 ml) bajo  
una atmósfera de nitrógeno. A la solución, se añadió 1-  
tetrahidropiran-4-ilpropan-1-ona (2,15 g, 14,4 mmol) y K10  
montmorillonita, en polvo (5,00 g), y la mezcla se sometió a  
reflujo durante 12 horas mientras se separa agua utilizando  
un aparato Dean-Stark. La materia insoluble se eliminó por  
filtración, y después el filtrado se concentró a presión

reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90:10) para obtener el compuesto del título (0,179 mg, 0,463 mmol, 4,8% de rendimiento).

5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.59-1.69 (4H, m), 1.98 (2H, q,  $J = 7.3$  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).

(Paso 55-2)

10 7-Bromo-2-etil-4-metil-2- (tetrahidropiran-4-il) -1,3-benzodioxol-5-ácido carboxílico (A3R)

Se obtuvo el compuesto del título (0,122 g, 0,330 mmol, 75% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 1-2 utilizando el compuesto (A2r) (170 mg, 0,441 mmol)

15 sintetizado en el paso 55-1.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.61-1.76 (4H, m), 2.00 (2H, q,  $J = 7.3$  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).

MS (ESI) m/z: 369, 371 (M-H)<sup>-</sup>.

(Paso 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-  
5 benzodioxol-5-carboxamida (55p)

Se obtuvo el compuesto del título (0,120 g, 0,238 mmol, 72%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
1-3 usando el compuesto (A3R) (0,122 g, 0,330 mmol)  
sintetizado en el paso 55-2.

10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.57-1.65  
(4H, m), 1.60 (3H, s), 1.95 (2H, q, 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).

15 MS (ESI) m/z: 505, 507 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 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)

El compuesto (55p) (0,110 g, 0,218 mmol) sintetizado en el  
5 paso 55-3 se disolvió en 1,4-dioxano (4,4 ml) y agua (1,1 ml).

A la solución, se añadió 6-(4-etil-piperazin-1-il)piridina -  
3- éster de pinacol de ácido borónico (0,083 g, 0,261 mmol),  
fosfato de potasio (0,139 g, 0,653 mmol), y un complejo [1,1'  
bis (difenilfosfino) ferroceno] paladio (II) dicloruro-  
10 diclorometano (1:1) (0,027 g, 0,033 mmol), y la mezcla se  
agitó a 80°C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno.  
Después de la finalización de la reacción, la solución de  
reacción se filtró a través de celita, y se añadió acetato de  
etilo al filtrado. La capa orgánica se lavó con una solución  
15 acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina  
saturada y después se secó sobre sulfato de sodio. El  
disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el  
residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de

gel de sílice (hexano: metanol = 100: 0 → 95: 5) para obtener el compuesto del título (0,040 g, 0,064 mmol, 30% de rendimiento).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 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, q, 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, q, 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).

MS (ESI) m/z: 616 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,154 g, 0,256 mmol, 84% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso

55-4 utilizando el compuesto (2) (0,150 g, 0,305 mmol) sintetizado en el paso 2-3.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 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),  
5 2.36 (2H, q,  $J = 7.0$ ), 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).  
10 MS (ESI)  $m/z$ : 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-(tetrahidrofuran-3-il) -1,3-benzodioxol-5-carboxamida (57)  
15 Se obtuvo el compuesto del título (0,130 g, 0,256 mmol, 82% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 55-4 utilizando el compuesto (1) (0,150 g, 0,314 mmol) sintetizado en el paso 1-3.

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

MS (ESI)  $m/z$ : 588 (M+H) $^+$ .

#### 10 Ejemplo 58

7- (1-ciclopenten-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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,156 g, 0,300 mmol, 64% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 55-4 usando el compuesto (14) (0,250 g, 0,470 mmol) sintetizado en el Ejemplo 14 y ácido 1-ilborónico ciclopenteno- éster de pinacol (0,137 g, 0,704 mmol).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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  
5 (1H, m), 6.83 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 520  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

#### Ejemplo 59

2- [trans-4- (dimetilamino) ciclohexil] -N - [(4,6-dimetil-2-  
oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil] -2,4-dimetil-7-fenil-  
10 1,3-benzodioxol-5-carboxamida (59)

Se obtuvo el compuesto del título (0,059 g, 0,112 mmol, 29,7%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
55-4 usando el compuesto (61) (0,200 g, 0,376 mmol)  
sintetizado en el Ejemplo 14 y ácido fenilborónico (0,069 g,  
15 0,563 mmol).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 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).

MS (ESI) m/z: 530 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 60

5 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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,116 g, 0,218 mmol, 46%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
10 55-4 usando el compuesto (14) (0,250 g, 0,470 mmol)  
sintetizado en el Ejemplo 14 y ácido ciclohexeno-1-borónico  
éster de pinacol (0,147 g, 0,704 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 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  
15 (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).

MS (ESI) m/z: 534 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 61

2- [trans-4- (dimetilamino) ciclohexil] -N - [(4,6-dimetil-2-  
oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil] -7- [6- (4-  
ethylpiperazin- 1-il) -3-piridil] -2,4-dimetil-1,3-  
5 benzodioxol-5-carboxamida (61)

Se obtuvo el compuesto del título (0,195 g, 0,303 mmol, 22%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
55-4 usando el compuesto (14) (0,750 g, 1,41 mmol)  
sintetizado en el Ejemplo 14.

10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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, q, 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 =  
15 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).  
MS (APCI) m/z: 643 (M+H)<sup>+</sup>.

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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,106 g, 0,198 mmol, 42%  
5 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 55-4 usando el compuesto (14) (0,250 g, 0,470 mmol) sintetizado en el Ejemplo 14 y 3,6-dihidro- 2H-piran-4-éster de pinacol de ácido borónico (0,148 g, 0,704 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.20-1.33 (4H, m), 1.58 (3H, s),  
10 1.78-1.88 (1H, m), 1.94-2.05 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.24 (1H, br 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).

MS (ESI) m/z: 536 (M+H)<sup>+</sup>.

15 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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,024 g, 0,039 mmol, 2,7%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso

5 55-4 usando el compuesto (14) (0,750 g, 1,41 mmol)  
sintetizado en el Ejemplo 14 y [6- (morfolinometil) -3-  
piridil] ácido borónico (0,375 g, 1,69 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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,  
10 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).

15 MS (APCI) m/z: 630 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 64

2- [trans-4- (dimetilamino) ciclohexil] -N - [(4,6-dimetil-2-  
oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil] -2,4-dimetil-7- (3  
piridilo) -1,3-benzodioxol-5-carboxamida (64)

Se obtuvo el compuesto del título (0,014 g, 0,026 mmol, 9,9%  
5 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
55-4 usando el compuesto (14) (0,140 g, 0,263 mmol)  
sintetizado en el Ejemplo 14 y piridina-3-ácido borónico  
(0,048 g, 0,394 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.23-1.38 (4H, m), 1.64 (3H, s),  
10 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).

MS (ESI) m/z: 531 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 65

2- [trans-4- (dimetilamino) ciclohexil] -N - [(4,6-dimetil-2-  
oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil] -2,4-dimetil-7- (1 -  
methilpyrazol-4-il) -1,3-benzodioxol-5-carboxamida (65)

Se obtuvo el compuesto del título (0,107 g, 0,187 mmol, 50% de rendimiento) como un sólido (monoclorhidrato) a través de la misma reacción que en el paso 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 por conversión en el hidrocloreuro con 4M de ácido clorhídrico en acetato de etilo.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 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).

MS (ESI) m/z: 534 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,171 g, 0,357 mmol, 95% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 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).

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).

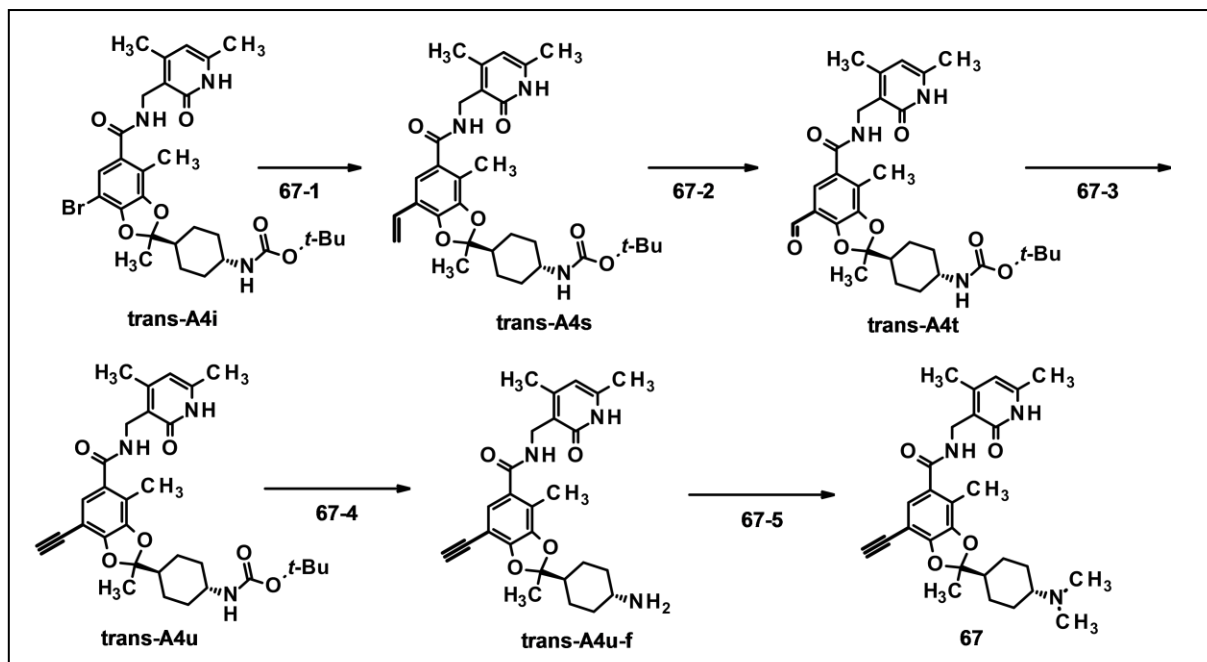
MS (ESI) m/z: 480 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 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]

5



(Paso 67-1)

10 Ter -butil 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 (trans-A4s)

Se obtuvo el compuesto del título (0,352 g, 0,638 mmol, 97%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el

15 Ejemplo 66 utilizando el compuesto (trans-A4i) (0,400 g,  
0,662 mmol) sintetizado en el paso 13-3.

MS (ESI) m/z: 552 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 67-2)

Ter -butil N- [trans-4- [5 - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metilcarbamoil] -7-formil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il] ciclohexil] carbamato (trans-A4t)

El compuesto (trans-A4s) (0,352 g, 0,638 mmol) sintetizado en  
5 el paso 67-1 se disolvió en tetrahidrofurano (6,0 ml) y agua  
(3,0 ml a la solución, óxido de osmio microencapsulado  
(contenido: Aproximadamente 10%) (0,008 se añadieron g, 0,032  
mmol) y peryodato de sodio (0,273 g, 1,28 mmol), y la mezcla  
se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de  
10 la finalización de la reacción, la materia insoluble se  
eliminó por filtración, y una solución acuosa saturada de  
nitrito de sodio se añadió al filtrado, seguido de extracción  
con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y  
solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio  
15 anhidro. Después, el disolvente se separó por destilación a  
presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por gel  
de sílice cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo

= 100: 0 → 77:23) para obtener el compuesto del título  
(0,205 g, 0,369 mmol, 58% de rendimiento).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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  
5 (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, br s).

MS (ESI) m/z: 554 (M+H)<sup>+</sup>.

10 (Paso 67-3)

Ter -butil 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 (trans-A4u)

El compuesto (trans-A4s) (0,200 g, 0,361 mmol) sintetizado en  
15 el paso 67-2 se disolvió en metanol (6 ml). A la solución, se  
añadió carbonato de potasio (0,100 g, 0,379 mmol), y una  
solución de dimetil (1-diazo-2-oxopropil) fosfonato (0,073 g,  
0,379 mmol) en metanol (6 ml) se añadió gradualmente gota a

gota bajo enfriamiento con hielo o. 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 capa orgánica se lavó con agua y  
5 solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,154 g, 0,279 mmol, 77% de rendimiento).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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, br s).

15 MS (ESI)  $m/z$ : 550  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

(Paso 67-4)

2- -N (-4-aminociclohexil trans) - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil] -7-etinil-2,4-dimetil-1,3 - benzodioxole-5-carboxamida (trans- (2S) -A4u-f)

Se obtuvo el compuesto del título (0,123 g, 0,273 mmol, 98%  
5 de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 3-4 utilizando el compuesto (trans-A4u) (0,154 g, 0,279 mmol) sintetizado en el paso 67-3.

MS (ESI) m/z: 450 (M+H)<sup>+</sup>.

(Paso 67-5)

10 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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,053 g, 0,111 mmol, 41%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
15 3-5 utilizando el compuesto (trans-A4u-f) (0,123 g, 0,273 mmol) sintetizado en el paso 67-4.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 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).

MS (ESI) m/z: 478 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 68

5 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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,007 g, 0,014 mmol, 3,7%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
10 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).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 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-  
15 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).

MS (ESI) m/z: 494 (M+H)<sup>+</sup>.

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-  
metil-piperazin-1-il) -4-piridil] -1,3-benzodioxol-5-

5 carboxamida (69)

Se obtuvo el compuesto del título (0,256 g, 0,408 mmol, 29%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
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-  
10 tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) -2-piridil] piperazina  
(0,513 g, 1,69 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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,  
15 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).

MS (APCI) m/z: 629 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 70

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)

5 Se obtuvo el compuesto del título (0,015 g, 0,027 mmol, 9,4% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 55-4 usando el compuesto (14) (0,150 g, 0,282 mmol) sintetizado en el Ejemplo 14 y 5 borónico tiazol-ácido éster de pinacol (0,089 g, 0,423 mmol).

10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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).

MS (ESI)  $m/z$ : 537  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

15 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)

Se obtuvo el compuesto del título (0,144 g, 0,263 mmol, 70%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso

5 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).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.19-1.33 (4H, m), 1.57 (3H, s),  
10 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).

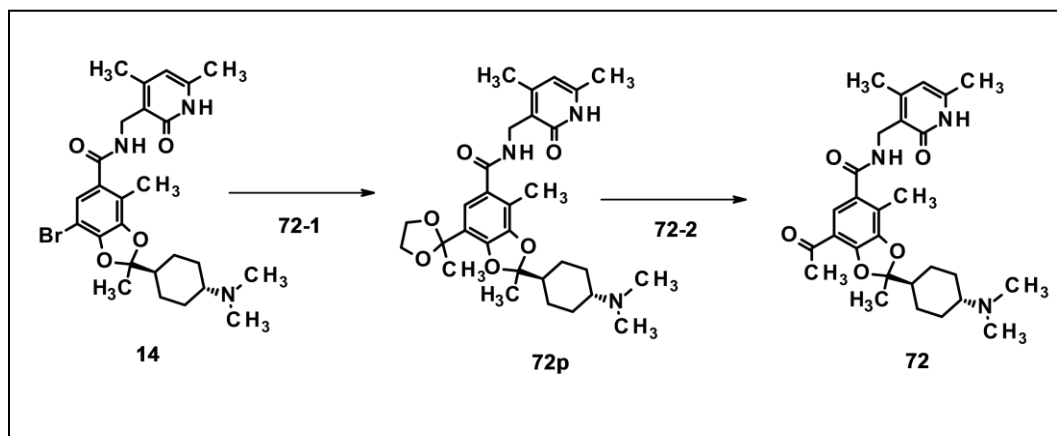
MS (ESI) m/z: 549 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 72

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-hidrocloruro de carboxamida (72)

[Fórmula 43]

5



(Paso 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-  
 10 1,3-dioxolan-2-il) -1,3-benzodioxol-5-carboxamida (72p)

A una solución del compuesto (14) (500 mg, 0,939 mmol)  
 sintetizado en el Ejemplo 14 en etilenglicol (4 ml), acetato  
 de paladio (0.011 g, 0,047 mmol), 1,3-bis (difenilfosfino)  
 propano (0,039 g, 0,094 mmol), se añadieron éter de  
 15 etilenglicol monovinilo (0.,165 g, 1,88 mmol), y trietilamina  
 (0.143 g, 1.41 mmol), y se hizo reaccionar la mezcla a 110°C  
 durante 3 horas en un aparato de reacción de microondas.  
 Después de la finalización de la reacción, se añadió acetato

de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de  
5 gel de sílice básica (acetato de etilo: metanol = 100: 0 → 81:19) para obtener el compuesto del título (0.104 g, 0.192 mmol, rendimiento 21%).

MS (ESI)  $m/z$ : 540 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

(Paso 72-2)

10 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-hidrocloruro de carboxamida (72)

El compuesto (72p) (0.104 g, 0.192 mmol) sintetizado en el paso 72-1 se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml). A la  
15 solución, se añadió 1M de ácido clorhídrico (0.404 ml, 0.404 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se neutralizó y se volvió débilmente alcalina con

una solución de 1M de hidróxido de sodio acuoso. El acetato de etilo se añadió a la solución de reacción, y la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y después el residuo  
5 obtenido se disolvió en acetato de etilo. A la solución, se añadió una solución de 4M 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, 83% de  
10 rendimiento) como un monoclórhidrato.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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).  
15 MS (ESI)  $m/z$ : 496  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

#### Ejemplo 73

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-  
hidrocloruro de carboxamida (73)

Se obtuvo el compuesto del título (0.062 g, 0.086 mmol, 32%  
de rendimiento) como un dihidrocloruro a través de la misma  
5 reacción que en el paso 55-4 usando el compuesto (17) (0.145  
g, 0.265 mmol) sintetizado en el Ejemplo 17, seguido de la  
conversión en el hidrocloruro mediante la adición de 4M de  
ácido clorhídrico en acetato de etilo (0.060 ml).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.17 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.22 (3H,  
10 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, q, J = 7.3 Hz), 2.62-2.68 (4H, m), 2.66 (6H, s), 2.73  
(2H, q, 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 =  
15 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).

MS (ESI) m/z: 657 (M+H)<sup>+</sup>.

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)

5 Se obtuvo el compuesto del título (0.090 g, 0.134 mmol, 37%  
de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso  
55-4 usando el compuesto (18) (0.205 g, 0.366 mmol)  
sintetizado en el Ejemplo 18.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.02 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.15 (3H,  
10 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, q, 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,  
15 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).

MS (ESI) m/z: 671 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 75

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-chidrocioruro de carboxamida (75)

5 Se obtuvo el compuesto del título (0.052 g, 0.090 mmol, 25% de rendimiento) como un monoclorhidrato a través de la misma reacción que en el paso 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  
10 (0.089 g, 0.423 mmol), seguido de la conversión en el hidrocioruro mediante la adición de 4M de clorhídrico ácido en acetato de etilo (0.041 ml).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 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),  
15 2.20 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.74 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.83 (6H, s), 3.15-3.25 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.46 (2H, s), 6.18 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.97 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 548 (M+H)<sup>+</sup>.

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)

5 Se obtuvo el compuesto del título (0.054 g, 0.111 mmol, 36% de rendimiento) a través de la misma reacción de hidrogenación como en el Ejemplo 23 usando el compuesto (66) (150 mg, 0.313 mmol) sintetizado en el Ejemplo 66.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.16 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.20-1.35  
10 (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).

MS (ESI) m/z: 482 (M+H)<sup>+</sup>.

15 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)

Se obtuvo el compuesto del título (11.2 g, 18.1 mmol, 70% de rendimiento) a través de la misma reacción que en el paso 55-4 usando el compuesto (45) (13.2 g, 26.0 mmol) sintetizado en el paso 45-4.

5 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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, q, 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), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.48 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 617 (M+H)<sup>+</sup>.

Rotación específica [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -38.9 (C = 1.0, cloroformo)

Ejemplo 78

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-chidrocioruro de carboxamida (78)

Al compuesto (35) (0.205 g, 0.420 mmol) sintetizado en el Ejemplo 35, se añadieron acetona (8.12 ml) y una 5.88 mol/L de solución acuosa 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 el sólido depositado se recogió a continuación por filtración. A continuación, el sólido se secó durante la noche a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (0.218 g, tasa de recuperación: 99%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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, br s), 11.48 (1H, s).

Análisis elemental, análisis calculado para  $C_{26}H_{34}ClN_3O_4 \cdot HCl$ : 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

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- ácido metanosulfónico de  
carboxamida (79)

Al compuesto (35) (0.205 g, 0.420 mmol) sintetizado en el  
10 Ejemplo 35, se añadieron acetona (8.14 ml) y 5.93 moles/L de  
solución acuosa 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  
15 0.5 horas, y el sólido depositado se recogió a continuación  
por filtración. A continuación, el sólido se secó durante la  
noche a temperatura ambiente para obtener el compuesto del  
título (0.240 g, tasa de recuperación: 99%).

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 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, br s), 8.14 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz), 9.36 (1H, br s), 11.48 (1H, s).

Análisis elemental, análisis calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_4 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$ : 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.

#### 10 Ejemplo 80

(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- p-toluenosulfonato de carboxamida (80)

15 Al compuesto (35) (0.202 g, 0.414 mmol) sintetizado en el Ejemplo 35, se añadieron acetona (7.97 ml) y 4.00 mol/L de una solución acuosa de ácido p-toluenosulfónico (0.103 ml, 0.414 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se

agitó a 40° durante aproximadamente 20 horas y se agitó  
adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente  
0.5 horas, y el sólido depositado se recogió a continuación  
por filtración. A continuación, el sólido se secó durante la  
5 noche a temperatura ambiente para obtener el compuesto del  
título (0.256 g, tasa de recuperación: 99%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 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  
10 (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, br s), 11.48 (1H, s).

Análisis elemental, análisis calculado para  
 $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_4 \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ : C, 60.03; H, 6.41; N, 6.36; Cl, 5.37; S,  
15 4.86. Encontrado: C, 58.81; H, 6.48; N, 6.21; Cl, 5.32; S,  
4.85.

Ejemplo 81

(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- hemifumarato de carboxamida (81)

Al compuesto (35) (0.200 g, 0.411 mmol) sintetizado en el  
5 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 el sólido depositado se recogió  
10 a continuación por filtración. A continuación, el sólido se  
secó durante la noche a temperatura ambiente para obtener el  
compuesto del título (0.222 g, tasa de recuperación: 99%).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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,  
15 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, análisis calculado para

$C_{26}H_{34}ClN_3O_4 \cdot 1/2C_4H_4O_4$ : 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

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-hemi-L-tartrao de 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  
10 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 el sólido depositado se recogió  
a continuación por filtración. A continuación, el sólido se  
15 secó durante la noche a temperatura ambiente para obtener el  
compuesto del título (0.233 mg, tasa de recuperación: 99%).

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 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, br s).

Análisis elemental, análisis calculado para

5  $C_{26}H_{34}ClN_3O_4 \cdot 1/2C_4H_6O_6$ : 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

(2R) -7-cloro-2- [trans-4- (dimetilamino) ciclohexil] -N -  
[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil] -2, 4-  
10 dimetil-1,3-benzodioxol-5-fosfato de carboxamida (83)

Al compuesto (35) (0.205 g, 0,421 mmol) sintetizado en el  
Ejemplo 35, se añadieron acetona (8.11 ml) y 4.01 mol/L de  
una solución acuosa de ácido fosfórico (0.105 ml, 0.421 mmol)  
a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a 40°C  
15 durante aproximadamente 20 horas y se agitó adicionalmente a  
temperatura ambiente durante aproximadamente 0.5 horas, y el  
sólido depositado se recogió a continuación por filtración. A  
continuación, el sólido se secó durante la noche a

temperatura ambiente para obtener el compuesto del título  
(0.244 g, tasa de recuperación: 99%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 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,  
5 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, análisis calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_4\cdot\text{H}_3\text{PO}_4$ :  
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.

#### 10 Ejemplo 84

(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-sulfato de carboxamida (84)

Al compuesto (48) (0.200 g, 0.428 mmol) sintetizado en el  
15 Ejemplo 48, se añadieron 1-propanol (2.00 ml) y 5.79 mol/L de  
una solución acuosa 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 el sólido depositado se recogió a continuación por filtración. A continuación, el sólido se secó durante la noche a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título  
5 (0.182 g, tasa de recuperación: 75%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 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  
10 (1H, t,  $J = 5.0$  Hz), 9.51 (1H, br s).

Análisis elemental, análisis calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ : 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

15 (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-metanosulfato de carboxamida (85)

Al compuesto (48) (0.202 g, 0.431 mmol) sintetizado en el Ejemplo 48, se añadieron acetona (2.02 ml) y 5.93 mol/L de solución acuosa 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 el sólido depositado se recogió a continuación por filtración. A continuación, el sólido se secó durante la noche a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (0.216 g, tasa de recuperación: 89%).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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, br s), 11.48 (1H, s).

Análisis elemental, análisis calculado 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.

#### Ejemplo 86

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- hemifumarato de carboxamida (86)

Al compuesto (48) (0.202 g, 0.31 mmol) sintetizado en el Ejemplo 48, se añadieron ácido fumárico (0.027 mg, 0.233  
10 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 el sólido depositado se recogió a continuación por filtración. A continuación, el  
15 sólido se secó durante la noche a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (0.219 g, tasa de recuperación: 97%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 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),  
5 7.86 (1H, t,  $J = 5.2$  Hz), 11.46 (1H, s).

Análisis elemental, análisis calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1/2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ : C, 66.26; H, 7.48; N, 7.99. Encontrado: C, 63.02, H, 7.62; N, 7.51.

#### Ejemplo 87

10 (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-maleato de carboxamida (87)

Al compuesto (48) (0.201 g, 0.430 mmol) sintetizado en el Ejemplo 48, se añadieron ácido maleico (0.053 g, 0.457 mmol)  
15 y acetato de etilo (2.01 ml) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a  $40^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 20 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 0.5 horas, y el sólido depositado se recogió

a continuación por filtración. A continuación, el sólido se secó durante la noche a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (0.210 g, tasa de recuperación: 84%).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.15-1.31 (2H, m), 1.35-1.50 (2H, m), 1.56  
5 (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, br s), 11.47 (1H,  
br s).

10 Análisis elemental, análisis calculado para C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C,  
63.79; H, 7.08; N, 7.20. Encontrado: C, 62.09, H, 7.13; N,  
6.99

#### Ejemplo 88

(2S) -2- [trans-4- (dimetilamino) ciclohexil] -N - [(4,6-  
15 dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil] -2,4,7-  
trimetil-1,3-benzodioxol-5- hemisuccinato de 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 el sólido depositado se  
5 recogió a continuación por filtración. A continuación, el sólido se secó durante la noche a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (0.214 g, tasa de recuperación: 94%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.06-1.31 (4H, m), 1.54 (3H, s), 1.72-1.83  
10 (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, br s).

Análisis elemental, análisis calculado para  
15  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1/2\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$ : 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 actividad inhibitoria de metiltransferasa EZH1

25  $\mu$ L cada una de las soluciones de reacción que contienen concentraciones variables de los compuestos de los Ejemplos 1 a 77 (50 mM Tris (pH 8.8), 5 mM  $MgCl_2$ , 4 mM de ditioneitol, 0.005% de albúmina de suero bovino, 0.75  $\mu$ M de péptido biotina-H3, 8 ng/ $\mu$ L de PRC2-EZH1, 1  $\mu$ M de S-adenosil-L-metionina, 0.2  $\mu$ M de adenosil-L-metionina, S-[metil- $^3H$ ]- (PerkinElmer, Inc., #NET155H), 1% de sulfóxido de dimetilo, y 25-0.0061  $\mu$ M de compuestos) se añadieron a cada pocillo de FlashPlate Estreptavidina PLUS HTS, de 384 pocillos (PerkinElmer, Inc., # SMP410A001PK) y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, cada pocillo se lavó con 50  $\mu$ 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, el grado de inhibición de la enzima para 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  
(GraphPad Software, Inc.) para calcular los valores IC50. El  
complejo PRC2-EZH1 fue adquirido de Reacción Biología Corp.  
(# HMT-25-115). El péptido biotina-H3 fue preparado por la  
5 síntesis de una secuencia a partir de los 12 a 40 posiciones  
de la proteína histona H3 humana  
(GGKAPRKQLATKAARKSAPATGGVKKPHR), seguida de biotinilación N-  
terminal.

[Ejemplo de Prueba 2]

10 Evaluación de actividad inhibitoria de metiltransferasa EZH2  
25  $\mu$ L cada una de las soluciones de reacción que contienen  
concentraciones variables de los compuestos de los Ejemplos 1  
a 77 (50 mM Tris (pH 8.8), 5 mM  $MgCl_2$ , 4 mM de ditioneitol,  
0.005% de albúmina de suero bovino, 0.75  $\mu$ M de péptido  
15 biotina-H3, 8 ng/ $\mu$ L de PRC2-EZH2, 1  $\mu$ M de S-adenosil-L-  
metionina, 0.1  $\mu$ M de adenosil-L-metionina, S-[metil- $^3H$ ]-  
(PerkinElmer, Inc., #NET155H), 1% de sulfóxido de dimetilo, y  
25-0.0061  $\mu$ M de compuestos) se añadieron a cada pocillo de

FlashPlate Estreptavidina PLUS HTS, de 384 pocillos (PerkinElmer, Inc., # SMP410A001PK) y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, cada pocillo se lavó con 50 ml 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, el grado de inhibición de la enzima para 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 IC50. El complejo PRC2-EZH2 fue preparado de acuerdo con el método de Cao R. et al. (Mol. Cell, 15, 57-67 (2004)).

15 [Ejemplo de Prueba 3]

Evaluación de actividad inhibitoria de H3K27me3 intracelular  
Células HCT116 se inocularon a 1500 células/9 µL/pocillo a una placa de 96 pocillos (IWAKI, # 3860-096) y cultivadas

durante la noche a 37°C. Las células HCT116 se adquirieron de la American Type Culture Collection (ATCC). Luego, 10 µL de cada una de las soluciones que contienen los compuestos de los Ejemplos 1 a 77 se añadieron a cada pocillo, y las  
5 células se cultivaron a 37°C durante 3 días. H3K27me3 intracelular se cuantificó usando el Kit de Detección Celular AlphaLISA H3K27me3 (PerkinElmer, Inc., # AL722F). Las células así cultivadas en cada pocillo se lavaron con 100 µl de PBS. Un tampón de lisis de histona celular diluido se añadió 6  
10 veces con PBS al mismo a 80 µL/pocillo, y después la placa se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos mientras se agitaba. A continuación, se añadió un tampón de extracción de histona celular al mismo a 40 µL/pocillo, y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos mientras se  
15 agitaba. 10 µL de la solución de reacción se transfirieron desde cada pocillo a cada pocillo de una placa de 384 pocillos (PerkinElmer, Inc., # 6008350). Una solución mezclada de perlas de Aceptor AlphaLISA anti-

H3K27me3/anticuerpo biotinilado anti-histona H3 (C-ter) se  
añadió al mismo a 3.3 µl/pocillo, y la placa se incubó a  
temperatura ambiente durante 60 minutos. Después, se  
añadieron perlas donantes recubiertas de estreptavidina (SA)  
5 al mismo 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 utilizando un Lector de Múltiples  
Etiquetas EnVision 2104 (PerkinElmer, Inc.). El grado de  
inhibición de H3K27me3 por parte de los compuestos de los  
10 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 IC50.

Los resultados de los Ejemplos de Prueba 1 a 3 se muestran en  
15 las Tablas 1-1 y 1-2.

[Tabla 1-1]

| Ejempl<br>o | Ejempl<br>o de<br>Prueba<br>1<br>WT<br>EZH1<br>IC <sub>50</sub><br>(μM) | Ejempl<br>o de<br>Prueba<br>2<br>WT<br>EZH2<br>IC <sub>50</sub><br>(μM) | Ejempl<br>o de<br>Prueba<br>3<br>H3K27me<br>3<br>inhibic<br>ión<br>(HCT116<br>) IC <sub>50</sub><br>(μM) | Ejempl<br>o | Ejempl<br>o de<br>Prueba<br>1<br>WT<br>EZH1<br>IC <sub>50</sub><br>(μM) | Ejempl<br>o de<br>Prueba<br>2<br>WT<br>EZH2<br>IC <sub>50</sub><br>(μM) | Ejempl<br>o de<br>Prueba<br>3<br>H3K27me<br>3<br>inhibic<br>ión<br>(HCT116<br>) IC <sub>50</sub><br>(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                                                                                                   |
| 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                                                                                                   |
| 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]

| Ejempl<br>o | Ejempl<br>o de<br>Prueba<br>1<br>WT<br>EZH1<br>IC <sub>50</sub><br>(μM) | Ejempl<br>o de<br>Prueba<br>2<br>WT<br>EZH2<br>IC <sub>50</sub><br>(μM) | Ejempl<br>o de<br>Prueba<br>3<br>H3K27me<br>3<br>inhibic<br>ión<br>(HCT116<br>) IC <sub>50</sub><br>(μM) | Ejempl<br>o | Ejempl<br>o de<br>Prueba<br>1<br>WT<br>EZH1<br>IC <sub>50</sub><br>(μM) | Ejempl<br>o de<br>Prueba<br>2<br>WT<br>EZH2<br>IC <sub>50</sub><br>(μM) | Ejempl<br>o de<br>Prueba<br>3<br>H3K27me<br>3<br>inhibic<br>ión<br>(HCT116<br>) IC <sub>50</sub><br>(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 inhibitoria de crecimiento celular

Las células fueron adquiridos en ATCC (G401 (tumor rabdoide derivado de riñón humano), HepG2, LNCaP, LS180, MV4;11, NCI-

5 H1563, NCI-H1703, NCI-H520, NCI-H522, NCI-N87, RS4;11, and

THP-1), Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und

Zellkulturen GmbH (DSMZ) (KARPAS-422 (EZH2 Y641N linfoma de células B grande difuso mutante humano) y KOPN8), y Health

Science Research Resource Bank (OVMANA). El medio para el

10 cultivo de cada línea celular utilizada fue un medio EMEM

suplementado con 10% de FBS (LS180 y HepG2), un medio 5A de

McCoy suplementado con 10% de FBS (G401 (línea celular de tumor rabdoide deficiente en SNF5, una subunidad del complejo

SWI/SNF)), un medio RPMI1640 suplementado con 10% de FBS

15 (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  
uM (concentración final de DMSO: 0.1%) se añadió al medio, y  
las células de cada línea se cultivaron a 37°C bajo 5% de CO<sub>2</sub>.  
Las células cultivadas de cada línea se inocularon a una  
5 placa de cultivo de 6 pocillos para el cultivo celular y se  
sub-cultivaron durante un total de 10 días a 11 días,  
mientras que se llevaba a cabo un reemplazo del canal o el  
medio en intervalos de 3 días a 4 días. Luego, las células se  
inocularon a una placa de ensayo de 96 pocillos. En el día de  
10 la inoculación a la placa de 96 pocillos de ensayo (fecha de  
la inoculación) y 4 días o 5 días a partir de entonces (fecha  
de determinación del efecto), la reacción se llevó a cabo  
usando el reactivo de Ensayo de Viabilidad Celular  
Luminiscente CellTiter-Glo (Promega Corp., #G7573) o Sistema  
15 de Ensayo Luminiscente ATPlite de 1 Paso (PerkinElmer, Inc.,  
#6016739) de acuerdo con el manual adjunto. A continuación,  
la intensidad de luminiscencia de cada pocillo se midió  
usando un lector de placas (EnVision, PerkinElmer, Inc.). El

grado de inhibición del crecimiento celular se calculó a partir de la intensidad de luminiscencia de un grupo suplementado de muestra ( $T_s$ ) y un grupo suplementado de DMSO ( $C_s$ ) medida en la fecha de la inoculación y un grupo de  
5 muestra suplementada (T) y un grupo suplementado de muestra (T) y un grupo suplementado de DMSO (C) medida en la fecha de determinación del efecto de acuerdo con la siguiente expresión:

$$\text{Alcance de la inhibición del crecimiento celular (\%)} = \{1 - (T - T_s) / (C - C_s)\} \times 100$$

10

Cuando el número de células en el grupo de suplementado de muestra se reduce en la fecha de la determinación en comparación con la fecha de inoculación ( $T < T_s$ ), se calculó un efecto citocida de acuerdo la siguiente expresión:

$$\text{Tasa citocida (\%)} = (T - T_s) / T_s \times (-100)$$

15

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

| Tipo de cáncer     | Línea celular | Medida de inhibición de crecimiento celular | Tasa citocidal |
|--------------------|---------------|---------------------------------------------|----------------|
| 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 hígado      | HepG2         | 78%                                         | -              |
| Cáncer de          | NCI-H1563     | 56%                                         | -              |

|        |  |  |  |
|--------|--|--|--|
| pulmón |  |  |  |
|--------|--|--|--|

[Ejemplo de Prueba 5]

Evaluación de la actividad antitumoral contra el modelo trasplantado subcutáneamente de EZH2 Y641N de linfoma de células B grande difuso mutante humano KARPAS-422

- 5 Las células KARPAS-422 de linfoma de células B grande difuso mutante humano EZH2 Y641N fueron trasplantadas por vía subcutánea en una cantidad de  $2 \times 10^7$  células/cabeza a los abdómenes derechos de ratones hembra SCID. Después de 30 días, los ratones se agruparon sobre la base de sus volúmenes
- 10 tumorales (eje principal x eje menor x eje menor / 2) y pesos corporales presuntos. Las células KARPAS-422 fueron adquiridas en DSMZ. Los ratones SCID hembras fueron adquiridos de Charles River Laboratories Japan Inc. Desde el
- 15 día siguiente al agrupamiento, el compuesto del Ejemplo 14 o el compuesto del Ejemplo 34 fue administrado por vía oral a una dosis ajustada a 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 a desde la fecha de agrupación hasta 45 días a partir de entonces (fecha de finalización de la prueba).

[Ejemplo de Prueba 6]

5 Evaluación de la actividad antitumoral contra el modelo trasplantado subcutáneamente de SNF5 tumor rabdoide derivado de riñón mutante humano de delección G401

Las células G401 de tumor rabdoide derivado de riñón mutante humado de delección SNF5 fueron trasplantadas por vía  
10 subcutánea en una cantidad de  $1 \times 10^7$  células/cabeza a los abdómenes derechos de ratones hembra BALB/c-nu/nu. Después de 23 días, los ratones se agruparon sobre la base de sus volúmenes tumorales y pesos corporales presuntos. Las células G401 fueron adquiridas en ATCC. Los ratones hembra BALB/c-  
15 nu/nu fueron adquiridos en Charles River Laboratories Japan Inc. Desde el día siguiente al agrupamiento, el compuesto del Ejemplo 14 o el compuesto del Ejemplo 34 fue administrado por vía oral a una dosis ajustada 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 a partir de entonces (fecha de finalización de la prueba).

5 La actividad antitumoral contra el modelo trasplantado subcutáneamente de EZH2 Y641N de linfoma de células B grande difuso mutante humano KARPAS-422 en el Ejemplo de Prueba 5, y la actividad antitumoral contra el modelo trasplantado subcutáneamente de SNF5 tumor rabdoide derivado de riñón  
10 mutante humano de delección G401 en el Ejemplo de Prueba 6 fueron calculadas en sus respectivas fechas de terminación de prueba de acuerdo con la siguiente expresión:

Alcance de la inhibición del crecimiento tumoral (%) =  $(1 - \text{TVCT} / \text{TVCC}) \times 100$

15  $\text{TVC} = (\text{volumen del tumor de cada individuo en la fecha de finalización de la prueba}) - (\text{El volumen del tumor de cada individuo en la fecha agrupación})$

TVCT: TVC promedio del grupo de administración de medicamentos

TVCC: TVC promedio del grupo de no administración

En cuanto a un grupo cuyo grado de inhibición del crecimiento  
5 tumoral superó el 100% (indicado por > 100%), la extensión de  
la regresión del tumor se calculó de acuerdo con la siguiente  
expresión:

El alcance de la regresión del tumor (%) = Valor promedio de  
(1 - (volumen del tumor de cada individuo en la fecha de  
10 finalización de la prueba / volumen del tumor de cada  
individuo en la fecha agrupación) x 100

[Ejemplo de Prueba 7]

Evaluación de la actividad antitumoral contra el modelo  
trasplantado subcutáneamente de cáncer colorrectal humano  
15 LS180

Las células LS180 de cáncer colorrectal humano fueron  
trasplantadas por vía subcutánea en una cantidad de  $5 \times 10^6$   
células/cabeza a los abdómenes derechos de ratones hembra

SCID. Después de 3 días, los ratones se agruparon sobre la base de sus volúmenes tumorales y pesos corporales presuntos. Las células LS180 fueron adquiridas en ATCC. Los ratones hembra SCID fueron adquiridos en Charles River Laboratories Japan Inc. Desde el día siguiente al agrupamiento, el compuesto del Ejemplo 34 fue administrado por vía oral a una dosis ajustada a 50 o 200 mg/kg/ 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 a partir de entonces (fecha de finalización de la prueba).

[Ejemplo de Prueba 8]

Evaluación de la actividad antitumoral contra el modelo trasplantado subcutáneamente del cáncer de estómago humano NCI-N87

Las células NCI-N87 de cáncer de estómago humano fueron trasplantadas por vía subcutánea en una cantidad de  $8 \times 10^6$  células/cabeza a los abdómenes derechos de ratones hembra

BALB/c-nu/nu. Después de 12 días, los ratones se agruparon sobre la base de sus volúmenes tumorales y pesos corporales presuntos. Las células NCI-N87 fueron adquiridas en ATCC. Los ratones hembra BALB/c-nu/nu fueron adquiridos en Charles  
5 River Laboratories Japan Inc. Desde el día siguiente al agrupamiento, el compuesto del Ejemplo 34 fue administrado por vía oral a una dosis ajustada a 50 o 200 mg/kg/ dos veces al día durante 28 días consecutivos (QD x 28) como el programa de dosificación. El volumen del tumor de cada  
10 individuo se midió desde la fecha de agrupación hasta 82 días a partir de entonces (fecha de finalización de la prueba).

La actividad antitumoral contra el modelo trasplantado subcutáneamente de cáncer colorrectal humano LS180 en el Ejemplo de Prueba 7, y la actividad antitumoral contra el  
15 modelo trasplantado subcutáneamente del cáncer de estómago humano NCI-N87 en el Ejemplo de Prueba 8 se calcularon sobre sus respectivas fechas de terminación de ensayo de acuerdo a la siguiente expresión:

Alcance de la inhibición del crecimiento tumoral (%) =  $(1 - \text{TVct} / \text{TVCC}) \times 100$

TVC = (volumen del tumor de cada individuo en la fecha de finalización de la prueba) - (El volumen del tumor de cada  
5 individuo en la fecha agrupación)

TVct: TVC promedio del grupo de administración de medicamentos

TVCC: TVC promedio del grupo de no administración

Los resultados de los Ejemplos de Prueba 5 a 8 se muestran en  
10 la Tabla 3.

[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 de crecimiento tumoral | Grado de regresión tumoral | Grado de inhibición de crecimiento tumoral | Grado de regresión tumoral | Grado de inhibición de crecimiento tumoral | Grado de regresión tumoral | Grado de inhibición de crecimiento tumoral | Grado de regresión tumoral |
| Ejemplo de Prueba 5<br>Linfoma        | KARPAS-422    | 5             | QD×14                   | 26%                                        | -                          | 44%                                        | -                          | 54%                                        | -                          | 52%                                        | -                          |
|                                       |               | 25            | QD×14                   | 80%                                        | -                          | 76%                                        | -                          | >100%                                      | 27%                        | >100%                                      | 14%                        |
|                                       |               | 200           | QD×14                   | >100%                                      | 50%                        | >100%                                      | 52%                        | -                                          | -                          | -                                          | -                          |
| Ejemplo de Prueba 6<br>Tumor rabdoide | G401          | 50            | QD×12                   | >100%                                      | 19%                        | >100%                                      | 22%                        | -                                          | -                          | -                                          | -                          |
|                                       |               | 200           | QD×12                   | >100%                                      | 29%                        | >100%                                      | 17%                        | -                                          | -                          | -                                          | -                          |

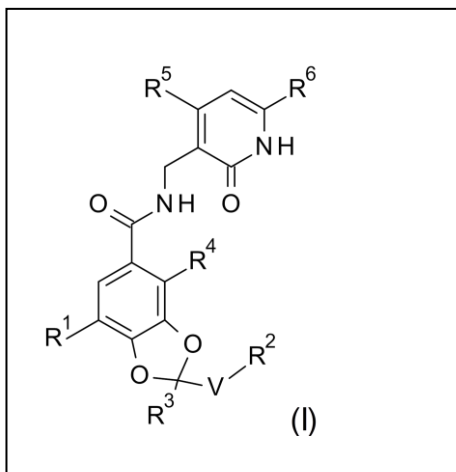
| de                                                              |             |     |        |   |   |     |   |   |   |   |   |
|-----------------------------------------------------------------|-------------|-----|--------|---|---|-----|---|---|---|---|---|
| Ejempl<br>o de P<br>rueba<br>7<br><br>Cáncer<br>color<br>rectal | LS180       | 50  | BID×13 | - | - | 8%  | - | - | - | - | - |
|                                                                 |             | 200 | BID×13 | - | - | 73% | - | - | - | - | - |
| Ejempl<br>o de P<br>rueba<br>8<br><br>Cáncer<br>de es<br>tómago | NCI-N8<br>7 | 50  | QD×28  | - | - | 80% | - | - | - | - | - |
|                                                                 |             | 200 | QD×28  | - | - | 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 de EZH1 y/o EZH2 y, como tal, es útil como un medicamento terapéutico para tumores.

# REIVINDICACIONES

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



R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo fenilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que tiene, en el

anillo, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del 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 independientemente seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre, en donde

El grupo fenilo, el grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros, y el grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente un enlace insaturado en una porción del anillo, cada uno opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo A descrito a continuación,

V representa un enlace sencillo, un grupo alquileo  $C_1-C_6$ , o un grupo alquileo oxi- $C_1-C_6$ ,

$R^2$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , un grupo cicloalquilo  $C_3-C_6$ , un grupo cicloalquilo biciclo- $C_5-C_8$ , un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente del 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-fusionados independientemente seleccionado del grupo que consiste en un anillo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y un anillo cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en donde

El grupo alquilo  $C_1-C_6$ , el grupo cicloalquilo  $C_3-C_6$ , el grupo cicloalquilo biciclo- $C_5-C_8$ , el grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros, y el grupo de anillo espiro cada uno opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo C se describe a continuación,

R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>4</sup> representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno,

R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>6</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

El grupo A consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre,

en donde el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, el grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y el grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros, cada uno opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados

independientemente del grupo B que se describe a continuación,

El grupo B consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno átomo, y un átomo de azufre, y

El grupo C consiste en un grupo hidroxilo, un grupo formilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> - alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquilamino di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> - alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno átomo, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre,

en donde  $R^{20}$  y  $R^{21}$  representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo formilo, o un grupo alquilo  $C_1-C_6$ .

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

$R^1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ , un grupo cicloalquilo  $C_3-C_6$ , un grupo alquenilo  $C_2-C_6$ , un grupo alquinilo  $C_2-C_6$ , un grupo fenilo, un grupo cicloalquenilo  $C_3-C_6$ , un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que tiene, en el anillo, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del 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 alifático que tiene opcionalmente un enlace insaturado en una porción del anillo y que tiene, en el

anillo, 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre .

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo ciclopropilo grupo, un grupo vinilo, un grupo acetileno, un grupo fenilo, un grupo ciclohexenilo, un grupo dihidropiraniilo, o un grupo tiazolilo.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde  $R^2$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , un grupo cicloalquilo  $C_3-C_6$ , o grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados

del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre, en donde

El grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, el grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, y el grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros, cada uno opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo alquilamino di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde

V representa un enlace sencillo o un grupo metileno,

R<sup>2</sup> representa un grupo metilo, un grupo ciclohexilo, un grupo tetrahidropiraniilo, o un grupo piperidilo, y

R<sup>3</sup> representa un grupo metilo, en donde

El grupo ciclohexilo, el grupo tetrahidropiraniilo, y el grupo piperidilo cada uno tiene un sustituyente

seleccionado independientemente del grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo metilamino, un grupo dimetilamino y un grupo etilmetilamino.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es seleccionado del grupo siguiente 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, - 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,

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,

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,

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,

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

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en  
donde el compuesto es seleccionado entre el grupo siguiente  
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,

(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,

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,

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.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto  
de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o  
una sal farmacológicamente aceptable del mismo como  
ingrediente activo.

## Resumen

La presente invención proporciona un compuesto que tiene una estructura química particular o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene un excelente efecto inhibidor sobre la actividad de EZH1 y/o EZH2. La presente invención proporciona un compuesto que tiene una estructura de 1,3-benzodioxol representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto (en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , y V en la fórmula (I) son cada uno como se definen en la presente memoria descriptiva).

