

Brevetto europeo No. 3121175

Domanda di brevetto europeo No. 15765525.9

Data di deposito: 16 marzo 2015

5 Classificazione Internazionale: C07D405/12, A61K31/443, A61K31/4433, A61K31/4439, A61K31/4545,
A61K31/496, A61K31/5377, A61P35/00, A61P35/02, A61P43/00, C07D405/14,
C07D417/14

Priorità: Giapponese No. 20140053235 del 17 marzo 2014

Titolo: "DERIVATI 1,3-BENZODIOSSOLICI COME INIBITORI DI EZH1 E/O DI EZH2"

10 Richiedente: Daiichi Sankyo Company, Limited
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426
Giappone

15 Inventori: KANNO, Osamu
WATANABE, Jun
HORIUCHI, Takao
NAKAO, Akira
SUZUKI, Keisuke
YAMASAKI, Tomonori
ADACHI, Nobuaki
20 HONMA, Daisuke
HAMADA, Yoshito

Descrizione

Campo tecnico

La presente invenzione riguarda un composto avente una struttura chimica particolare o un suo sale farmacologicamente accettabile che hanno un effetto inibitorio eccellente sull'attività di EZH1 e/o di EZH2.

5 Sfondo dell'arte

I cromosomi controllano dinamicamente la replicazione o la trascrizione geniche variando le loro strutture di ordine più elevato attraverso la modifica per metilazione del loro DNA costituente e varie modifiche (acetilazione, metilazione, fosforilazione, ubiquitinazione, ecc.) degli istoni (istoni H2A, H2B, H3 e H4).

10 In generale, la trimetilazione della lisina in quarta posizione, contata dall'estremità amminoterminale dell'istone H3 (H3K4me3), funziona per attivare la trascrizione, mentre la trimetilazione della lisina in 27^a posizione (H3K27me3) funziona per sopprimere la trascrizione. Le precedenti e le ultime modifiche vengono eseguite mediante un complesso trithorax e il complesso repressivo polycomb 2 (PRC2), rispettivamente (letteratura non brevettuale 1 e 2).

15 Il gruppo di geni Polycomb è stato identificato come gene che controlla l'embriogenesi di Drosophila ed è anche conservato nei vertebrati (letteratura non brevettuale 3). In Drosophila, il potenziatore della proteina zeste è una subunità catalitica responsabile della modifica per metilazione di H3K27 di PRC2. Sia EZH1 (potenziatore di zeste omologo 1 (Drosophila)) sia EZH2 (potenziatore di zeste omologo 2 (Drosophila)) sono omologhi mammiferi del potenziatore di zeste di Drosophila (letteratura non brevettuale 4 e 5). I domini di attività enzimatica (domini SET) di EZH1 e EZH2 hanno omologia elevata. Negli esseri umani o nei topi, esistono due tipi di PRC2 (PRC2-EZH1 e PRC2-EZH2) che contengono EZH1 o EZH2 come unità catalitica (letteratura non brevettuale 6 e 7).

20 Nelle cellule ES, EZH1 e EZH2 funzionano insieme per partecipare al mantenimento delle cellule ES (letteratura non brevettuale 6). EZH1 ed EZH2 anche agiscono insieme sulla formazione e sul mantenimento dei follicoli piliferi e sulla differenziazione delle cellule di Merkel ed è stato riportato che entrambi svolgono anche un ruolo importante nel mantenere le cellule staminali emopoietiche (letteratura non brevettuale 8 a 12).

25 La sovraespressione di EZH2 è ad oggi stata riportata in molti tumori, compresi cancro della prostata, cancro della mammella, cancro dello stomaco, cancro del polmone, cancro ovarico, cancro del pancreas, cancro del rene, e cancro



5 della testa e del collo, e la prognosi sfavorevole in alcuni di questi tumori, secondo quanto riferito, si correla con la sovraespressione di EZH2 (letteratura non brevettuale 13 a 21). Vi sono studi che asseriscono che la riduzione dell'espressione genica di EZH2 di una linea cellulare derivata da un tale cancro inibisca la crescita cellulare (letteratura non brevettuale 13 e 22). Quando EZH2 viene sovraespresso in una linea cellulare epiteliale non cancerosa, appaiono i fenotipi caratteristici dei tumori, quali invasività e crescita cellulare aumentata in un terreno con agar molle (letteratura non brevettuale 14).

10 Nel linfoma follicolare o nel linfoma diffuso a grandi cellule B di tipo a linfociti B centrofollicolari sono state trovate mutazioni somatiche in tirosina 641, alanina 677 ed alanina 687 (Y641F, Y641N, Y641S, Y641H, Y641C, A677G e A687V) di EZH2 ed è stato riportato che queste mutazioni rendono EZH2 iperattivo per incrementare significativamente i livelli di modifica di H3K27me3 intracellulare (letteratura non brevettuale 23 a 26). I composti che inibiscono specificamente l'attività enzimatica di EZH2 inibiscono, sia in vitro che in vivo (modelli di xenotrapianto), la crescita di una linea cellulare di cancro avente una tale mutazione somatica in EZH2 (letteratura non brevettuale 27 e 28 e letteratura brevettuale 30).

15 Questi fatti suggeriscono che la riduzione dell'espressione genica di EZH2 o l'inibizione della sua attività enzimatica siano utili nel trattamento di tumori riguardanti la sovraespressione di EZH2 o una mutazione somatica in EZH2.

20 Sebbene molto è noto circa la trasformazione maligna delle cellule contenenti EZH2, molto rimane da analizzare sulla relazione di EZH1 rispetto alla trasformazione maligna delle cellule. Tuttavia, è stato recentemente trovato che l'inibizione generale di PRC2 sopprime la progressione della leucemia mieloide acuta causata dal gene di fusione MLL-AF9, mentre l'inibizione dell'EZH2 da sola non è sufficiente per questa soppressione (letteratura non brevettuale 29). Questo significa che l'inibizione di PRC2-EZH2 da sola è insufficiente per sopprimere la leucemia mieloide acuta causata dal gene di fusione MLL-AF9 e che l'inibizione simultanea di PRC2-EZH1 e PRC2-EZH2 è necessaria per questo scopo.

Elenco delle citazioni

Letteratura non brevettuale

25 Letteratura non brevettuale 1: Cell, 128, 735-745 (2007)

- Letteratura non brevettuale 2: Nat. Rev. Cancer, 10, 669-682 (2010)
- Letteratura non brevettuale 3: Nat. Rev. Genet., 8, 9-22 (2007)
- Letteratura non brevettuale 4: EMBO J., 16, 3219-3232 (1997)
- Letteratura non brevettuale 5: Mamm. Genoma., 10, 311-314 (1999)
- 5 Letteratura non brevettuale 6: Mol. Cell, 32, 491-502 (2008)
- Letteratura non brevettuale 7: Mol. Cell, 32, 503-518 (2008)
- Letteratura non brevettuale 8: Genes Dev., 25, 485-498 (2011)
- Letteratura non brevettuale 9: EMBO J., 32, 1990-2000 (2013)
- Letteratura non brevettuale 10: Blood, 118, 6553-6561 (2011)
- 10 Letteratura non brevettuale 11: Cell Stem Cell, 11, 649-662 (2012)
- Letteratura non brevettuale 12: Cell Stem Cell, 14, 68-80 (2014)
- Letteratura non brevettuale 13: Nature, 419, 624-629 (2002)
- Letteratura non brevettuale 14: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100, 11606-11611 (2003)
- Letteratura non brevettuale 15: Asian Pac. J. Cancer Prev., 13, 3173-3178 (2012)
- 15 Letteratura non brevettuale 16: Clin. Cancer Res., 19, 6556-6565 (2013)
- Letteratura non brevettuale 17: Cancer Cell, 18, 185-197 (2010)
- Letteratura non brevettuale 18: Hum. Pathol., 41, 1205-1209 (2010)
- Letteratura non brevettuale 19: BMC Cancer, 10, 524 (2010)
- Letteratura non brevettuale 20: Cancer, 118, 2858-2871 (2012)
- 20 Letteratura non brevettuale 21: Mutat Res., 647, 21-29 (2008)
- Letteratura non brevettuale 22: Oncogene, 28, 843-853 (2009)
- Letteratura non brevettuale 23: Nat. Genet., 42, 181-185 (2010)
- Letteratura non brevettuale 24: FEBS Lett., 585, 3011-3014 (2011)
- Letteratura non brevettuale 25: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 109, 2989-2994 (2012)
- 25 Letteratura non brevettuale 26: FEBS Lett., 586, 3448-3451 (2012)

Letteratura non brevettuale 27: Nature, 492, 108-112 (2012)

Letteratura non brevettuale 28: Nat. Chem. Biol., 8, 890-896 (2012)

Letteratura non brevettuale 29: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 109, 5028-5033 (2012)

Letteratura brevettuale

5 Letteratura brevettuale 30: WO2013/075084.

Riassunto dell'invenzione

Problema tecnico

Un oggetto della presente invenzione è fornire un nuovo composto a basso peso molecolare che abbia attività eccellente di EZH1 e/o di EZH2 e mostri un effetto antitumorale.

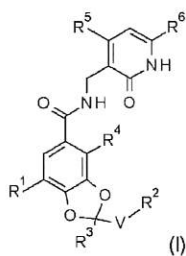
10 Soluzione al problema

Il composto della presente invenzione ha l'effetto di inibire l'attività metiltransferasica sia di EZH1 sia di EZH2. Questo composto ha un effetto antitumorale su tumori dipendenti da EZH1 da solo, tumori dipendenti da EZH2 da solo e tumori dipendenti sia da EZH1 sia da EZH2 ed offre un trattamento di questi tumori.

La presente invenzione riguarda i seguenti punti da (1) a (16):

15 (1) un composto rappresentato dalla formula generale (I) o un suo sale farmacologicamente accettabile:

[Formula 1]



in cui

R¹ rappresenta un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo C₁-C₆alchile avente facoltativamente da 1 a 3 atomi di alogeno, un gruppo C₁-C₆alcoossi avente facoltativamente da 1 a 3 atomi di alogeno, un gruppo C₃-

C₆cicloalchile, un gruppo C₁-C₆alchilcarbonile, un gruppo C₂-C₆alchenile, un gruppo C₂-C₆alchinile, un gruppo C₃-C₆cicloalchenile, un gruppo fenile, un gruppo eterociclico aromatico a 5 o a 6 termini avente nell'anello da 1 a 3 eteroatomi scelti indipendentemente nel gruppo composto da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, ed un atomo di zolfo, o un gruppo eterociclico alifatico a 5 o a 6 termini avente facoltativamente un legame insaturo in una porzione dell'anello ed avente nell'anello 1 o 2 eteroatomi scelti indipendentemente nel gruppo composto da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, ed un atomo di zolfo, in cui il gruppo fenile, il gruppo eterociclico aromatico a 5 o a 6 termini ed il gruppo eterociclico alifatico a 5 o a 6 termini avente facoltativamente un legame insaturo in una porzione dell'anello hanno ciascuno facoltativamente da 1 a 3 sostituenti scelti indipendentemente tra il gruppo A descritto sotto,

V rappresenta un legame singolo, un gruppo C₁-C₆alchilene, o un gruppo ossi-C₁-C₆alchilene,

R² rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo C₁-C₆alchile, un gruppo C₃-C₆cicloalchile, un gruppo biciclo-C₅-C₈cicloalchile, un gruppo eterociclico alifatico a 5 o a 6 termini avente nell'anello 1 o 2 eteroatomi scelti indipendentemente nel gruppo composto da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, ed un atomo di zolfo, o un gruppo ad anello spiro contenente due anelli spiro fusi scelti indipendentemente nel gruppo composto da un anello eterociclico alifatico da 4 a 6 termini avente nell'anello 1 o 2 eteroatomi scelti indipendentemente nel gruppo composto da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, ed un atomo di zolfo ed un anello C₃-C₆cicloalchile, in cui

il gruppo C₁-C₆alchile, il gruppo C₃-C₆cicloalchile, il gruppo biciclo-C₅-C₈cicloalchile, il gruppo eterociclico alifatico a 5 o a 6 termini, ed il gruppo ad anello spiro hanno ciascuno facoltativamente da 1 a 3 sostituenti scelti indipendentemente tra il gruppo C descritto sotto,

R³ rappresenta un gruppo C₁-C₆alchile,

R⁴ rappresenta un atomo di alogeno o un gruppo C₁-C₆alchile avente facoltativamente da 1 a 3 atomi di alogeno,

R⁵ rappresenta un gruppo C₁-C₆alchile o un gruppo C₁-C₆alcossi,

R⁶ rappresenta un gruppo C₁-C₆alchile,

il gruppo A consiste di un atomo di alogeno, un gruppo C₁-C₆alchile, un gruppo C₁-C₆alcossi, ed un gruppo eterociclico alifatico a 5 o a 6 termini avente nell'anello 1 o 2 eteroatomi scelti indipendentemente nel gruppo composto da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, ed un atomo di zolfo

(in cui il gruppo C₁-C₆alchile, il gruppo C₁-C₆alcossi, ed il gruppo eterociclico alifatico a 5 o a 6 termini hanno ciascuno facoltativamente da 1 a 3 sostituenti scelti indipendentemente tra il gruppo B descritto sotto),

5 il gruppo B consiste di un atomo di alogeno, un gruppo C₁-C₆alchile, ed un gruppo eterociclico alifatico a 5 o a 6 termini avente nell'anello 1 o 2 eteroatomi scelti indipendentemente nel gruppo composto da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, ed un atomo di zolfo, e

10 il gruppo C consiste di un gruppo idrossi, un gruppo formile, un gruppo C₁-C₆alchile, un gruppo C₁-C₆alchilcarbonile, un gruppo C₁-C₆alcossi, un gruppo C₁-C₆alchilsolfonile, -NR²⁰R²¹, un gruppo C₁-C₆alcossi-C₁-C₆alchile, un gruppo di-C₁-C₆alchilammino-C₁-C₆alchile, ed un gruppo eterociclico alifatico da 4 a 6 termini avente nell'anello 1 o 2 eteroatomi scelti indipendentemente nel gruppo composto da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, ed un atomo di zolfo

(in cui R²⁰ e R²¹ rappresentano ciascuno indipendentemente un atomo di idrogeno, un gruppo formile, o un gruppo C₁-C₆alchile).

(2) Il composto secondo (1) o un suo sale farmacologicamente accettabile, in cui nella formula (I),

15 R¹ rappresenta un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo C₁-C₆alchile, un gruppo C₁-C₆alcossi, un gruppo C₃-C₆cicloalchile, un gruppo C₂-C₆alchenile, un gruppo C₂-C₆alchinile, un gruppo fenile, un gruppo C₃-C₆cicloalchenile, un gruppo eterociclico aromatico a 5 o a 6 termini avente nell'anello da 1 a 3 eteroatomi scelti indipendentemente nel gruppo composto da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, ed un atomo di zolfo, o un gruppo eterociclico alifatico a 5 o a 6 termini avente facoltativamente un legame insaturo in una porzione dell'anello ed avente nell'anello 1 o 2 eteroatomi scelti indipendentemente nel gruppo composto da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, ed un atomo di zolfo.

20 (3) Il composto secondo i punti (1) o (2) o un suo sale farmacologicamente accettabile, in cui R¹ rappresenta un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo metile, un gruppo etile, un gruppo metossi, un gruppo etossi, un gruppo ciclopropile, un gruppo vinile, un gruppo acetilene, un gruppo fenile, un gruppo cicloesenile, un gruppo diidropiranile, o un gruppo tiazolile.

(4) Il composto secondo uno qualsiasi dei punti da (1) a (3) o un suo sale farmacologicamente accettabile, in cui R^2 rappresenta un gruppo C_1-C_6 alchile, un gruppo C_3-C_6 cicloalchile, o un gruppo eterociclico alifatico a 5 o a 6 termini avente nell'anello 1 o 2 eteroatomi scelti indipendentemente nel gruppo composto da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, ed un atomo di zolfo, in cui

5 il gruppo C_1-C_6 alchile, il gruppo C_3-C_6 cicloalchile, ed il gruppo eterociclico alifatico a 5 o a 6 termini hanno ciascuno facoltativamente da 1 a 3 sostituenti scelti indipendentemente nel gruppo composto da un gruppo C_1-C_6 alchile, un gruppo C_1-C_6 alchilsolfonile, un gruppo C_1-C_6 alchilammino, ed un gruppo di- C_1-C_6 alchilammino.

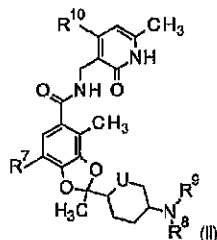
(5) Il composto secondo uno qualsiasi dei punti da (1) a (4) o un suo sale farmacologicamente accettabile, in cui V rappresenta un legame singolo o un gruppo metilene,

10 R^2 rappresenta un gruppo metile, un gruppo cicloesile, un gruppo tetraidropiranile, o un gruppo piperidile, e R^3 rappresenta un gruppo metile, in cui

il gruppo cicloesile, il gruppo tetraidropiranile, ed il gruppo piperidile hanno ciascuno un sostituito scelto indipendentemente nel gruppo composto da un gruppo metile, un gruppo etile, un gruppo etilsolfonile, un gruppo metilammino, un gruppo dimetilammino, ed un gruppo etilmetilammino.

15 (6) un composto rappresentato dalla formula generale (II) o un suo sale farmacologicamente accettabile:

[Formula 2]



in cui

R^7 rappresenta un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo metile, un gruppo etile, o un gruppo ciclopropile;



R⁸ e R⁹ rappresentano ciascuno indipendentemente un atomo di idrogeno, un gruppo metile, o un gruppo etile;

R¹⁰ rappresenta un gruppo metile, un gruppo etile, o un gruppo metossi; e

U rappresenta un atomo di ossigeno o CH₂.

(7) Un composto qualsiasi scelto dal seguente gruppo o un suo sale farmacologicamente accettabile:

5 7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-(1-etil-4-piperidil)-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

7-bromo-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

10 (2R)-7-bromo-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

7-bromo-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4-metossi-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

7-bromo-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4-etil-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

15 7-bromo-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-2,4-dimetil-N-[(6-metil-2-osso-4-propil-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-[trans-4-[N-etil(N-metil)ammino]cicloesil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

20 7-bromo-2-[[cis-4-(dimetilammino)cicloesil]metil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

7-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[trans-4-(metilammino)cicloesil]-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

7-cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

- (2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,
7-cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4-metossi-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,
5 7-cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4-etil-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,
2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,
2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,
10 (2S)-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,
4,7-dicloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-metil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,
15 7-(ciclopenten-1-il)-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,
2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-fenil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,
7-(cicloesen-1-il)-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,
20 7-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,
2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-vinil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

2-(trans-4-(dimetilammino)cicloesil)-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-etinil-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

7-ciclopropil-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

5 2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide, e

2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-etil-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide.

(8) Un composto qualsiasi scelto dal seguente gruppo o un suo sale farmacologicamente accettabile:

10 7-bromo-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

(2R)-7-bromo-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

15 7-cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

(2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

20 (2S)-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

4,7-dicloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-metil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

25 2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide, e

2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-etil-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide.

(9) Una composizione farmaceutica comprendente un composto secondo uno qualsiasi dei punti da (1) a (8) o un suo sale farmacologicamente accettabile come principio attivo.

5 (10) Un inibitore dell'attività enzimatica di EZH1 e/o di EZH2 comprendente un composto secondo uno qualsiasi dei punti da (1) a (8) o un suo sale farmacologicamente accettabile come principio attivo.

(11) Un agente terapeutico per tumori che è in grado di trattare il tumore inibendo l'attività enzimatica di EZH1 e/o di EZH2, l'agente terapeutico comprendendo un composto secondo uno qualsiasi dei punti da (1) a (8) o un suo sale farmacologicamente accettabile come principio attivo.

10 (12) Un agente antitumorale comprendente un composto secondo uno qualsiasi dei punti da (1) a (8) o un suo sale farmacologicamente accettabile come principio attivo.

(13) L'agente antitumorale secondo il punto (12), in cui il tumore è linfoma, tumore rabdoide, leucemia, cancro del polmone, cancro dello stomaco, cancro della prostata, cancro del colon-retto, cancro ovarico, o cancro del fegato.

15 (14) Un agente terapeutico per tumori che mostrano la sovraespressione di EZH1 e/o di EZH2, l'agente terapeutico comprendendo un composto secondo uno qualsiasi dei punti da (1) a (8) o un suo sale farmacologicamente accettabile come principio attivo.

(15) Un agente terapeutico per tumori aventi una mutazione in EZH1 e/o in EZH2, l'agente terapeutico comprendendo un composto secondo uno qualsiasi dei punti da (1) a (8) o un suo sale farmacologicamente accettabile come principio attivo.

20 (16) Un agente terapeutico per tumori aventi una mutazione del complesso SWI/SNF, l'agente terapeutico comprendendo un composto secondo uno qualsiasi dei punti da (1) a (8) o un suo sale farmacologicamente accettabile come principio attivo.

Effetti vantaggiosi dell'invenzione

25 Il composto della presente invenzione o il suo sale farmacologicamente accettabile hanno attività inibitoria eccellente di EZH1 e/o di EZH2 ed inibiscono la crescita cellulare. Così, il composto della presente invenzione o il suo

sale farmacologicamente accettabile sono utili come agente antitumorale, in particolare, come agente terapeutico per tumori, quali linfoma, tumori rabdoidi, leucemia, cancro del polmone, cancro dello stomaco, cancro della prostata, cancro del colon-retto, cancro ovarico, e/o cancro del fegato. Il composto della presente invenzione o il suo sale farmacologicamente accettabile sono efficaci come farmaco terapeutico per tumori che possono essere trattati inibendo l'attività enzimatica di EZH1 e di EZH2, compresi i tumori descritti sopra.

Descrizione delle forme di realizzazione

Nella presente invenzione, "atomo di alogeno" è un atomo di fluoro, un atomo di cloro, un atomo di bromo, o un atomo di iodio.

Nella presente invenzione, "gruppo C₁-C₆alchile" si riferisce ad un gruppo alchile lineare o ramificato avente da 1 a 6 atomi di carbonio. Suoi esempi includono un gruppo metile, un gruppo etile, un gruppo propile, un gruppo isopropile, un gruppo butile, un gruppo isobutile, un gruppo sec-butile, un gruppo tert-butile, un gruppo pentile, un gruppo isopentile, un gruppo 2-metilbutile, un gruppo neopentile, un gruppo 1-etilpropile, un gruppo esile, un gruppo isoesile, ed un gruppo 4-metilpentile.

Nella presente invenzione, "gruppo C₃-C₆cicloalchile" è un gruppo ciclopropile, un gruppo ciclobutile, un gruppo ciclopentile, o un gruppo cicloesile.

Nella presente invenzione, "gruppo C₁-C₆alcossi" si riferisce ad un gruppo C₁-C₆alcossi formato dal gruppo C₁-C₆alchile citato sopra. Suoi esempi includono un gruppo metossi, un gruppo etossi, un gruppo n-propossi, un gruppo isopropossi, un gruppo butossi, un gruppo isobutossi, un gruppo sec-butossi, un gruppo tert-butossi, un gruppo pentossi, un gruppo isopentossi, un gruppo 2-metilbutossi, un esilossi, ed un gruppo isoesilossi.

Nella presente invenzione, "gruppo C₁-C₆alchilcarbonile" si riferisce ad un gruppo in cui un gruppo carbonile è sostituito con un gruppo C₁-C₆alchile citato sopra. Suoi esempi includono un gruppo acetile, un gruppo etilcarbonile, un gruppo propilcarbonile, ed un gruppo isopropilcarbonile.

Nella presente invenzione, "gruppo C₁-C₆alchilene" si riferisce ad un gruppo in cui un gruppo C₁-C₆alchile citato sopra forma un sostituito bivalente. Suoi esempi includono un gruppo metilene, un gruppo etilene, un gruppo propilene, ed un gruppo butilene.

Nella presente invenzione, “gruppo ossi-C₁-C₆alchilene” si riferisce ad un gruppo in cui un gruppo C₁-C₆alchilene citato sopra è sostituito con un gruppo ossi. Suoi esempi includono un gruppo ossimetilene ed un gruppo ossietilene. Il gruppo ossi si lega a R².

5 Nella presente invenzione, “gruppo C₂-C₆alchenile” si riferisce ad un gruppo alchenile lineare o ramificato avente da 2 a 6 atomi di carbonio. Suoi esempi includono un gruppo vinile, un gruppo allile, un gruppo 1-propenile, un gruppo isopropenile, un gruppo 2-metil-1-propenile, un gruppo 2-metil-2-propenile, un gruppo 1-butenile, un gruppo 2-butenile, un gruppo 3-butenile, un gruppo 1-pentenile, un gruppo 1-esenile, un gruppo 1,3-esadienile, ed un gruppo 1,5-esadienile.

10 Nella presente invenzione, “gruppo C₂-C₆alchinile” si riferisce ad un gruppo alchinile lineare o ramificato avente da 2 a 6 atomi di carbonio. Suoi esempi includono un gruppo etinile, un gruppo 1-propinile, un gruppo 2-propinile, un gruppo 1-butinile, un gruppo 2-butinile, un gruppo 3-butinile, un gruppo 1-etinil-2-propinile, un gruppo 1-metil-2-propinile, un gruppo 1-pentinile, un gruppo 1-esinile, un gruppo 1,3-esadiinile, ed un gruppo 1,5-esadiinile.

15 Nella presente invenzione, “gruppo C₁-C₆alcossi-C₁-C₆alchile” si riferisce ad un gruppo in cui il suddetto gruppo C₁-C₆alchile è sostituito con un gruppo C₁-C₆alcossi citato sopra. Suoi esempi includono un gruppo metossimetile, un gruppo etossimetile, un gruppo propossimetile, un gruppo isopropossimetile, un gruppo metossietile, un gruppo etossietile, un gruppo propossietile, ed un gruppo isopropossietile.

Nella presente invenzione, “gruppo C₁-C₆alchilsolfonile” si riferisce ad un gruppo in cui un gruppo solfonile è sostituito con un gruppo C₁-C₆alchile citato sopra. Suoi esempi includono un gruppo metilsolfonile, un gruppo etilsolfonile, un gruppo propilsolfonile, ed un gruppo isopropilsolfonile.

20 Nella presente invenzione, gruppo “di-C₁-C₆alchilammino-C₁-C₆alchile” si riferisce ad un gruppo in cui il suddetto gruppo C₁-C₆alchile è sostituito con un gruppo ammino sostituito con due gruppi C₁-C₆alchile citati sopra. Suoi esempi includono un gruppo dimetilamminometile, un gruppo dimetilamminoetile, ed un gruppo dimetilamminopropile.

Nella presente invenzione, gruppo “C₃-C₆cicloalchenile” è un gruppo ciclopropenile, un gruppo ciclobutenile, un gruppo ciclopentenile, o un gruppo cicloesenile.

Nella presente invenzione, “gruppo eterociclico aromatico” si riferisce ad un gruppo derivato da un composto monociclico aromatico a 5 o a 6 termini contenente da 1 a 3 atomi ciascuno scelto indipendentemente nel gruppo composto da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, ed un atomo di zolfo oltre al carbonio come atomi costituenti l’anello. Suoi esempi includono un gruppo furile, un gruppo tienile, un gruppo pirrolile, un gruppo ossazolile, un gruppo isossazolile, un gruppo tiazolile, un gruppo isotiazolile, un gruppo imidazolile, un gruppo ossadiazolile, un gruppo tiadiazolile, un gruppo triazinile, un gruppo pirazolile, un gruppo piridile, un gruppo pirazile, un gruppo pirimidinile, ed un gruppo piridazinile.

Nella presente invenzione, “gruppo eterociclico alifatico” si riferisce ad un gruppo derivato da un composto ciclico alifatico monociclico da 3 a 6 termini avente un anello saturo e contenente 1 o 2 atomi ciascuno scelto indipendentemente nel gruppo composto da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, ed un atomo di zolfo oltre al carbonio come atomi costituenti l’anello. Suoi esempi includono un gruppo ossiranile, un gruppo aziridinile, un gruppo tiiranile, un gruppo ossetanile, un gruppo azetidile, un gruppo tietanile, un gruppo tetraidrofuranile, un gruppo pirrolidinile, un gruppo tetraidrotiofenile, un gruppo tetraidropiranile, un gruppo piperazinile, un gruppo tetraidrotiopiranile, un gruppo morfolino, un gruppo morfolinile, ed un gruppo piperidinile.

Nella presente invenzione, “gruppo eterociclico alifatico avente facoltativamente un legame insaturo in una porzione dell’anello” si riferisce ad un gruppo derivato da un composto ciclico alifatico monociclico da 3 a 6 termini contenente facoltativamente un doppio legame nell’anello e contenente 1 o 2 atomi ciascuno scelto indipendentemente nel gruppo composto da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, ed un atomo di zolfo oltre al carbonio come atomi costituenti l’anello. Suoi esempi includono il gruppo eterociclico alifatico citato sopra, un gruppo azirinile, un gruppo ossirenile, un gruppo tiirenile, un gruppo diidropirrolile, un gruppo diidrofuranile, un gruppo diidrotiofenile, un gruppo diidropiranile, un gruppo tetraidropiridinile, ed un gruppo diidrotiopiranile.

Nella presente invenzione, “gruppo biciclo-C₅-C₃cicloalchile” si riferisce ad un gruppo derivato da un composto idrocarburico alifatico in cui due anelli cicloalchilici condividono due atomi. Suoi esempi includono un gruppo biciclo[1.1.1]pentile, un gruppo biciclo[2.1.0]pentile, un gruppo biciclo[2.1.1]esile, un gruppo norbornanile, ed un gruppo biciclo[2.2.2]ottanile.

Nella presente invenzione, “gruppo ad anello spiro” si riferisce ad un gruppo derivato da un composto ciclico in cui il suddetto gruppo eterociclico alifatico e/o il suddetto anello C₃-C₆cicloalchile sono legati dalla condivisione di un atomo e non hanno un legame attraverso nessun altro ponte. Suoi esempi includono un gruppo spiro[3.3]eptanile ed un gruppo azaspiro[3.3]eptanile.

5 Nella presente invenzione, il termine “tumore” non è limitato a tumori maligni e comprende ogni tipo di tumore, per esempio, carcinoma, sarcoma e tumori benigni. In particolare, i tumori maligni vengono indicati anche con “cancro”.

Nella presente invenzione, “attività enzimatica di EZH1 e/o di EZH2” significa l’attività enzimatica che è posseduta da EZH1 e/o da EZH2 ed introduce gruppi metile alla lisina 27 dell’istone H3.

10 Nella presente invenzione, “sovraespressione di EZH1 e/o di EZH2” significa che il livello di espressione della proteina EZH1 e/o della proteina EZH2 viene aumentato mediante attività di trascrizione genica aumentata, traduzione attivata, proteolisi soppressa, stabilizzazione proteica migliorata, ecc.

15 Nella presente invenzione, la frase “avente una mutazione in EZH1 e/o in EZH2” significa che esiste una mutazione nella sequenza nucleotidica e/o nella sequenza amminoacidica di EZH1 e/o di EZH2. Per esempio, vengono trovate mutazioni somatiche in tirosina 641, alanina 677 ed alanina 687 (Y641F, Y641N, Y641S, Y641H, Y641C, A677G e A687V) di EZH2.

Nella presente invenzione, “complesso SWI/SNF” significa un complesso del fattore di conversione della struttura della cromatina che agisce antagonisticamente sul PRC2. Il complesso SWI/SNF controlla attività essenziali per la sopravvivenza cellulare, quali trascrizione, replicazione e riparazione del DNA variando una struttura del nucleosoma in un modo dipendente dall’ATP.

20 Nella presente invenzione, la frase “avente una mutazione del complesso SWI/SNF” significa che esiste una mutazione nella sequenza nucleotidica e/o nella sequenza amminoacidica di una subunità costituente il complesso SWI/SNF. Le mutazioni del complesso SWI/SNF sono note come mutazioni inattivanti nei tumori. Per esempio, sono noti tumori rabdoidi aventi una mutazione per delezione nella subunità SNF5.

Successivamente verrà descritto ciascun sostituito preferito nella formula generale (I).

R¹ è preferibilmente un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo metile, un gruppo etile, un gruppo ciclopropile, un gruppo vinile, un gruppo acetilene, un gruppo fenile, un gruppo cicloesenile, un gruppo diidropiranile, o un gruppo tiazolile, più preferibilmente un atomo di bromo, un atomo di cloro, o un gruppo metile.

V è preferibilmente un legame singolo o un gruppo metilene, più preferibilmente un legame singolo.

5 R² è preferibilmente un gruppo metile, un gruppo N-etil-piperidinile, un gruppo N-etilsolfonil-piperidinile, un gruppo dimetilammino-tetraidropiranile, un gruppo metilammino-cicloesile, un gruppo dimetilammino-cicloesile, o un gruppo etil(metil)ammino-cicloesile.

R³ è preferibilmente un gruppo metile.

10 Secondo una combinazione preferita di V, R² e di R³, V è un legame singolo, R² è un gruppo dimetilammino-cicloesile e R³ è un gruppo metile.

R⁴ è preferibilmente un atomo di cloro, un atomo di bromo, o un gruppo metile.

R⁵ è preferibilmente un gruppo metile, un gruppo etile, o un gruppo metossi.

R⁶ è preferibilmente un gruppo metile.

15 Il composto rappresentato dalla formula generale (I) della presente invenzione può formare un sale farmaceuticamente accettabile, se si desidera. Sale farmaceuticamente accettabile si riferisce ad un sale che non ha una tossicità significativa e può essere utilizzato come farmaco. Il composto rappresentato dalla formula generale (I) della presente invenzione può formare un sale attraverso la reazione con un acido quando ha un gruppo basico.

20 Esempi del sale a base di un gruppo basico includono: idroalogenuri, quali fluoridrato, cloridrato, bromidrato e iodidrato; sali di acidi inorganici, quali nitrato, perclorato, solfato, e fosfato; C₁-C₆alchilsolfonati, quali metansolfonato, trifluorometansolfonato, ed etansolfonato; arilsolfonati, quali benzensolfonato e p-toluensolfonato; sali di un acido organico, quali acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, ascorbato, tartrato, ossalato, adipato, e maleato; e sali di amminoacidi, quali sale di glicina, sale di lisina, sale di arginina, sale di ornitina, glutammato ed aspartato.

25 Il composto rappresentato dalla formula generale (I) della presente invenzione o il suo sale, quando lasciati all'aria o ricristallizzati, possono incorporare una molecola/e d'acqua per formare un idrato. Un tale idrato è anche incluso nel sale della presente invenzione.

Il composto rappresentato dalla formula generale (I) della presente invenzione o il suo sale, quando lasciati in un solvente o ricristallizzati, possono assorbire un certo tipo di solvente per formare un solvato. Un tale solvato è anche incluso nel sale della presente invenzione.

5 Viene inoltre qui descritto un composto che serve come principio attivo nella composizione farmaceutica della presente invenzione e che viene convertito nel composto (1) attraverso la reazione con un enzima, acido gastrico, o simili, in condizioni fisiologiche in vivo, cioè, un “composto di profarmaco farmaceuticamente accettabile” che viene convertito nel composto (1) mediante ossidazione, riduzione, idrolisi enzimatiche, ecc., o viene convertito nel composto (1) mediante idrolisi, ecc., mediante acido gastrico, o simili.

10 Esempi del profarmaco del composto (1) contenente un gruppo ammino possono includere composti in cui il gruppo ammino viene acilato, alchilato o fosforilato (per esempio i composti in cui il gruppo ammino viene eicosanoilato, alanilato, pentilamminocarbonilato, (5-metil-2-osso-1,3-diossolen-4-il)metossicarbonilato, tetraidrofuranylato, pirrolidilmetilato, pivaloilossimetilato, o tert-butilato). Esempi del profarmaco del composto (1) contenente un gruppo idrossi includono composti in cui il gruppo idrossi viene acilato, alchilato, fosforilato, o borato (per esempio i composti in cui il gruppo idrossi viene acetilato, palmitoilato, propanoilato, pivaloilato, succinilato, fumarilato, alanilato, o dimetilamminometilcarbonilato). Esempi del profarmaco del composto (1) contenente un gruppo carbossi includono composti in cui il gruppo carbossi viene esterificato o ammidato (per esempio i composti in cui il gruppo carbossi viene etil esterificato, fenil esterificato, carbossimetil esterificato, dimetilamminometil esterificato, pivaloilossimetil esterificato, etossicarbonilossietil esterificato, ammidato, o metilammidato).

20 Il profarmaco del composto della presente invenzione può essere prodotto dal composto (1) mediante un metodo noto nell'arte. Il profarmaco del composto della presente invenzione comprende inoltre un composto che viene convertito nel composto (1) in condizioni fisiologiche come descritto in “Tyakuhin No Kaihatsu (Development of Pharmaceuticals in inglese)”, Vol. 7, Bunshi Sekkei (Molecular Design in inglese), Hirokawa-Shoten Ltd., 1990, p. 163-198.

Il composto rappresentato dalla formula generale (I) della presente invenzione o il suo sale farmacologicamente accettabile comprendono tutti gli stereoisomeri.

Per il composto della presente invenzione, i suoi isomeri e le miscele di questi isomeri sono tutti rappresentati da una singola formula, cioè, la formula generale (I). Così, la presente invenzione comprende tutti questi isomeri ed anche le miscele di questi isomeri in rapporti arbitrari.

5 Il composto della presente invenzione può contenere anche rapporti non naturali di isotopi atomici ad uno o più degli atomi costituenti un tale composto. Esempi degli isotopi atomici includono deuterio (^2H), trizio (^3H), iodio-125 (^{125}I) e carbonio-14 (^{14}C). Il composto può essere radiomarcato con un radioisotopo, quale trizio (^3H), iodio-125 (^{125}I), o carbonio-14 (^{14}C). Il composto radiomarcato è utile come agente terapeutico o profilattico, reagente di ricerca (per esempio un reagente da saggio) e agente diagnostico (per esempio un agente in vivo per la visualizzazione diagnostica di immagini). Tutte le varianti isotopiche del composto della presente invenzione sono incluse nell'ambito della presente
10 invenzione, indipendentemente dall'essere radioattive o non radioattive.

L'effetto inibitorio sull'attività enzimatica di EZH1 e/o di EZH2 secondo la presente invenzione può essere misurato, per esempio, mediante i metodi degli esempi di prova da 1 a 3.

L'attività di inibizione della crescita cellulare del composto della presente invenzione può essere esaminata mediante l'uso di un metodo di test di inibizione della crescita solitamente impiegato da parte di coloro che sono esperti
15 nell'arte. Per esempio, l'attività di inibizione della crescita cellulare può essere misurata secondo il metodo dell'esempio di prova 4.

L'attività antitumorale in vivo può essere esaminata mediante l'uso di un metodo di test di inibizione della crescita solitamente impiegato da parte di coloro che sono esperti nell'arte. Per esempio, l'attività antitumorale in vivo può essere misurata mediante i metodi degli esempi di prova da 5 ad 8.

20 Il composto della presente invenzione può essere utilizzato nel trattamento di tumori. Il composto della presente invenzione può essere utilizzato nel trattamento, per esempio, di linfoma, tumori rabdoidi, leucemia, cancro del polmone, cancro dello stomaco, cancro della prostata, cancro del colon-retto, cancro ovarico, o cancro del fegato.

È stato suggerito che EZH1 e/o EZH2 sono coinvolti in crescita tumorale, sopravvivenza, ecc. Quindi, il composto della presente invenzione viene utilizzato preferibilmente per tumori che mostrano un livello di espressione aumentato di EZH1 e/o di EZH2 e/o per tumori aventi una mutazione in EZH1 e/o in EZH2.
25

I tumori nella prostata, nella mammella, nello stomaco, nel polmone, nell'ovaio, nel pancreas, nel rene, o nella testa e nel collo sono noti come tumori che mostrano un livello di espressione aumentato di EZH1 e/o di EZH2.

5 Un aumento nel livello di espressione di EZH1 e/o di EZH2 può essere confermato esaminando il livello di espressione o simili di EZH1 e/o di EZH2 in un tessuto in esame (per esempio raccolto mediante prelievo di sangue o biopsia) di un paziente mediante l'uso di un metodo noto nell'arte, quale Western blot, ELISA, Northern blot, PCR quantitativa, analisi utilizzando la colorazione immunostochimica di una matrice a densità elevata di DNA, ecc., o un approccio patologico.

La presenza di una mutazione in EZH1 e/o in EZH2 può essere confermata esaminando la sequenza nucleotidica del DNA genomico.

10 Il complesso SWI/SNF agisce antagonisticamente sul PRC2. Quindi, viene supposto che PRC2 sia iperattivo nei tumori riguardanti una mutazione per delezione nella sua subunità. Il composto della presente invenzione può essere utilizzato nel trattamento di tali tumori.

La presenza di una mutazione nel complesso SWI/SNF può essere confermata esaminando la sequenza nucleotidica del DNA genomico.

15 I tumori rabdoidi riguardanti una mutazione per delezione nella subunità SNF5 sono noti come tumori aventi una mutazione del complesso SWI/SNF.

Il composto della presente invenzione può essere utilizzato in combinazione con un agente antitumorale supplementare. Suoi esempi includono antibiotici antitumorali, componenti vegetali antitumorali, MRB (modificatori della risposta biologica), ormoni, vitamine, anticorpi antitumorali, farmaci bersagli molecolari, e altri agenti antitumorali.

20 Più specificamente, esempi di agenti alchilanti includono: agenti alchilanti, quali mostarda azotata, mostarda azotata N-ossido, e clorambucile; agenti alchilanti aziridinici, quali carboquone e tiotepa; agenti alchilanti epossidici, quali dibromomannitolo e dibromodulcitololo; agenti alchilanti nitrosoureici, quali carmustina, lomustina, semustina, nimustina cloridrato, streptozocina, clorozotocina, e ranimustina; e altri, quali busulfano, improsulfan tosilato, e dacarbazina.

Esempi di vari antimetaboliti includono: antimetaboliti purinici, quali 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, e tiioinosina; antimetaboliti pirimidinici, quali fluorouracile, tegafur, tegafur uracile, carmofur, doxifluridina, broxuridina, citarabina, ed enocitabina; ed antifolati, quali metotrexato e trimetrexato.

5 Esempi di antibiotici antitumorali includono: agenti antibiotici antitumorali antraciclinici, quali mitomicina C, bleomicina, peplomicina, daunorubicina, aclarubicina, doxorubicina, pirarubicina, THP-adriamicina, 4'-epidoxorubicina, ed epirubicina; e altri, quali cromomicina A3 e actinomicina D.

Esempi di componenti vegetali antitumorali includono: alcaloidi della vinca, quali vindesina, vincristina, e vinblastina; taxani, quali paclitaxel e docetaxel; ed epipodofillotossine, quali etoposide e teniposide.

Esempi di MRB includono fattori di necrosi tumorale ed indometacina.

10 Esempi di ormoni includono idrocortisone, desametasone, metilprednisolone, prednisolone, prasterone, betametasone, triamcinolone, ossimetolone, nandrolone, metenolone, fosfestrolo, etinilestradiolo, clormadinone, e medrossiprogesterone.

Esempi di vitamine includono vitamina C e vitamina A.

15 Esempi di anticorpi antitumorali e di farmaci bersagli molecolari includono trastuzumab, rituximab, cetuximab, nimotuzumab, denosumab, bevacizumab, infliximab, imatinib mesilato, gefitinib, erlotinib, sunitinib, lapatinib, e sorafenib.

Esempi di altri agenti antitumorali includono cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, tamoxifene, camptotecina, ifosfamide, ciclofosfamide, melfalan, L-asparaginasi, aceglatone, sizofirano, picibanil, procarbazina, pipobromano, neocarzinostatina, idrossiurea, ubenimex, e cretina.

20 Il composto della presente invenzione o il suo sale farmacologicamente accettabile possono essere somministrati in varie forme. Esempi della forma di dosaggio includono compresse, capsule, granuli, emulsioni, pillole, polveri, e sciroppi (soluzioni) per somministrazione orale ed iniezioni (somministrazione endovenosa, intramuscolare, sottocutanea o intraperitoneale), infusioni per fleboclisi, e supposte (somministrazione rettale) per somministrazione parenterale. Queste varie preparazioni possono essere formulate secondo i metodi di routine utilizzando adiuvanti che possono essere

utilizzati solitamente nel campo delle tecniche di formulazione farmaceutica, quali eccipienti, leganti, disintegranti, lubrificanti, correttori, solubilizzanti, agenti sospendenti, ed agenti di rivestimento, oltre al principio attivo.

5 Per uso come compressa, esempi di veicolanti che possono essere utilizzati includono: eccipienti, quali lattosio, saccarosio, cloruro di sodio, glucosio, urea, amido, carbonato di calcio, caolino, cellulosa cristallina, e acido silicico; leganti, quali acqua, etanolo, propanolo, sciroppo semplice, soluzioni di glucosio, soluzioni di amido, soluzioni di
10 gelatina, carbossimetilcellulosa, gommalacca, metilcellulosa, fosfato di potassio, e polivinilpirrolidone; disintegranti, quali amido anidro, alginato di sodio, polvere di agar, polvere di laminarina, bicarbonato di sodio, carbonato di calcio, esteri di acidi grassi con poliossietilensorbitano, laurilsolfato di sodio, monogliceride stearato, amido, e lattosio; inibitori della disintegrazione, quali saccarosio, stearina, burro di cacao, e olio idrogenato; promotori dell'assorbimento, quali sali
15 d'ammonio quaternario e laurilsolfato di sodio; agenti umettanti, quali glicerina ed amido; adsorbenti, quali amido, lattosio, caolino, bentonite, e acido silicico colloidale; e lubrificanti, quali talco purificato, stearato, polvere di acido borico, e polietilenglicole. In alternativa, possono essere preparate compresse rivestite in modo usuale, per esempio, compresse rivestite con zucchero, compresse rivestite con gelatina, compresse a rivestimento gastroprotettivo, compresse rivestite con pellicola, compresse a doppio strato, e compresse a multistrato, se necessario.

15 Per uso come pillola, esempi di veicolanti che possono essere utilizzati includono: eccipienti, quali glucosio, lattosio, burro di cacao, amido, olio vegetale idrogenato, caolino, e talco; leganti, quali gomma arabica in polvere, gomma adragante polverizzata, gelatina, ed etanolo; e disintegranti, quali laminarina ed agar.

20 Per uso come supposta, possono essere ampiamente utilizzati veicolanti convenzionali noti nell'arte. Loro esempi includono polietilenglicole, burro di cacao, alcoli superiori, esteri di alcoli superiori, gelatina, e gliceride semisintetico.

25 Per uso come iniezione, possono essere utilizzate soluzioni, emulsioni o sospensioni. Queste soluzioni, emulsioni o sospensioni vengono preferibilmente sterilizzate e regolate per essere isotoniche con il sangue. Qualsiasi solvente che può essere utilizzato come diluente medico può essere utilizzato senza limitazioni nella preparazione di queste soluzioni, emulsioni o sospensioni. Suoi esempi includono acqua, etanolo, propilenglicole, alcol isostearilico etossilato, alcol isostearilico poliossilato, ed esteri di acidi grassi con poliossietilensorbitano. In questo caso, ciascuna preparazione può

contenere sale comune, glucosio o glicerina in una quantità sufficiente per la preparazione di una soluzione isotonica. Inoltre, ciascuna preparazione può contenere un solubilizzante, un tampone, un agente lenitivo usuali, e simili.

Queste preparazioni possono anche contenere un colorante, un conservante, una fragranza, un sapore, un dolcificante, e simili, se necessario, e possono inoltre contenere un ulteriore prodotto farmaceutico.

5 La quantità del contenuto di principio attivo in ciascuna di queste preparazioni non è particolarmente limitata e viene scelta appropriatamente in un ampio intervallo. La composizione solitamente contiene dallo 0,5% al 70% in peso, preferibilmente dall'1% al 30% in peso del composto in relazione al peso totale.

10 La quantità del composto utilizzato si differenzia in relazione a sintomi, età, ecc. di un paziente (animale a sangue caldo, in particolare un essere umano). La dose giornaliera per somministrazione orale ad un essere umano adulto è di 2000 mg (preferibilmente 100 mg) come limite superiore e di 0,1 mg (preferibilmente 1 mg, più preferibilmente 10 mg) come limite inferiore e viene somministrata in modo desiderabile da una volta a 6 volte al giorno secondo i sintomi.
[Metodo di preparazione]

15 Poi, verrà descritto un tipico metodo per preparare il composto rappresentato dalla formula generale (I). Il composto della presente invenzione può essere preparato mediante vari metodi di preparazione. Il metodo di preparazione mostrato sotto è dato a fini illustrativi. Dovrebbe essere inteso che la presente invenzione non è limitata da questo esempio.

Il composto rappresentato dalla formula generale (I) e gli intermedi per la sua preparazione possono essere preparati attraverso l'uso di varie reazioni note nell'arte come descritto sotto.

20 Il composto della presente invenzione o il suo sale farmacologicamente accettabile possono essere preparati mediante l'uso di vari metodi di preparazione noti nell'arte prendendo in considerazione le proprietà chimiche dello scheletro e dei suoi sostituenti. I metodi noti nell'arte sono metodi descritti, per esempio, in "Organic Functional Group Preparations", seconda edizione, Academic Press, Inc., 1989 e in "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers Inc., 1989.

In relazione al tipo di gruppo/i funzionale/i presente/i nel composto, un gruppo/i funzionale/i in un materiale di partenza o in un intermedio può/possono essere protetto/i con un gruppo protettivo appropriato o può/possono essere

sostituito/i con un gruppo che può essere convertito facilmente nel gruppo funzionale. Un tale approccio può essere efficace per la tecnica di preparazione.

5 Esempi di un tale gruppo funzionale includono un gruppo ammino, un gruppo idrossi, ed un gruppo carbossi. Esempi di loro gruppi protettivi includono i gruppi protettivi descritti in T.W. Greene e P.G. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis (quarta edizione, 2006)".

Il gruppo protettivo o il gruppo che può essere convertito facilmente nel gruppo funzionale possono essere scelti appropriatamente per l'uso secondo le condizioni di reazione di ciascun metodo di preparazione per la preparazione del composto.

10 Secondo un tale metodo, la reazione può essere condotta dopo l'introduzione del gruppo, cui segue la rimozione del gruppo protettivo o la conversione nel gruppo desiderato secondo il bisogno di ottenere il composto desiderato.

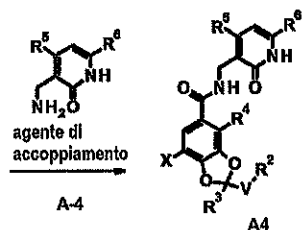
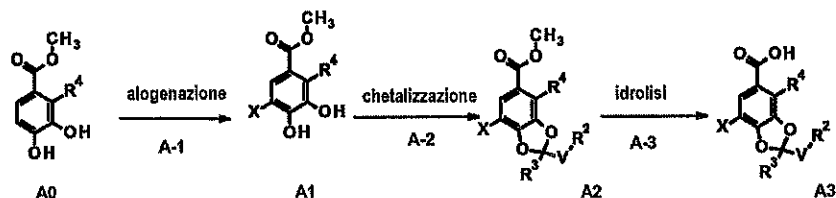
15 Un profarmaco del composto può essere preparato, come nel caso del gruppo protettivo citato sopra, introducendo un gruppo particolare in un materiale di partenza o in un intermedio o conducendo una reazione utilizzando il composto ottenuto. La reazione per preparare il profarmaco può essere realizzata mediante l'uso di un metodo in generale noto a coloro che sono esperti nell'arte, quale esterificazione, ammidazione, disidratazione o idrogenazione convenzionali.

In seguito, verranno descritti metodi per preparare i composti. Tuttavia, il metodo di preparazione della presente invenzione non è limitato ai metodi descritti qui sotto mediante alcun mezzo.

20 Il metodo A-(a) è un metodo che implica: alogenare il composto (A0) mediante il passaggio A-1; quindi etetalizzare il composto risultante A1 per preparare il composto (A2) (passaggio A-2); idrolizzare ulteriormente il composto (A2) mediante il passaggio A-3; e quindi ammidare il composto risultante (A3) mediante il passaggio A-4 utilizzando un agente di condensazione per preparare il composto (A4).

[Formula 3]

Metodo A-(a)



in cui R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , e V sono come definiti sopra, e X rappresenta un atomo di cloro o un atomo di bromo.

Passaggio A-1 (reazione di alogenazione):

(1) clorurazione:

- 5 Questo passaggio implica l'agitazione del composto (A0) per da 0,5 a 24 ore raffreddando o scaldando in presenza di una quantità uguale o di una quantità in eccesso di un agente clorurante in un solvente inerte alla reazione per ottenere il composto (A1) ($X = \text{Cl}$). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da 0°C a 60°C per da 0,5 h a 12 h. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi includono acqua, acetonitrile, tetraidrofurano, acetato di etile, acido acetico, diclorometano, e loro miscele.
- 10 Esempi dell'agente clorurante includono cloruro di solforile, N-clorosuccinimide (NCS), e cloro. Da 1 a 2 equivalenti di un additivo, quale p-anisolo, possono essere utilizzati per prevenire i sottoprodotti e migliorare le rese.

(2) Bromurazione:

Questo passaggio implica l'agitazione del composto (A0) per da 0,5 a 24 ore raffreddando o scaldando in presenza di una quantità uguale o di una quantità in eccesso di un agente bromurante in un solvente inerte alla reazione per ottenere il composto A1 ($X = Br$). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da 0°C a 60°C per da 5 0,5 h a 12 h. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi includono tetraidrofurano, acetato di etile, acido acetico, diclorometano, e loro miscele. Esempi dell'agente bromurante includono N-bromosuccinimide (NBS) e bromo. Una quantità uguale o una quantità in eccesso di un additivo, quale p-anisolo, possono essere utilizzate per prevenire i sottoprodotti e migliorare le rese.

Passaggio A-2 (reazione di chetalizzazione):

10 (1) Nel caso dell'uso di un chetone:

Questo passaggio implica lo scaldare il composto (A1) a riflusso per da 1 h a 72 h in condizioni di riflusso utilizzando da 0,01 a 0,5 equivalenti di un catalizzatore acido in un solvente inerte alla reazione, mentre si deidrata il composto utilizzando un apparecchio di Dean-Stark, o simili, per ottenere il composto (A2). Questo composto viene preferibilmente ottenuto scaldando il composto (A1) a riflusso a da 80°C a 120°C per da 3 ore a 24 ore utilizzando da 0,1 15 a 0,3 equivalenti di un catalizzatore acido, mentre si deidrata il composto utilizzando un apparecchio di Dean-Stark, o simili. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi includono benzene, toluene, e xilene. Esempi del catalizzatore acido includono acido cloridrico, acido solforico, acido fosforico, acido p-toluensolfonico, e montmorillonite K10.

(2) Nel caso dell'uso di un derivato acetilenico:

20 La reazione può essere condotta nelle condizioni mostrate nella seguente letteratura (Ming Li et al., J. Org. Chem., 73, 8658-8660 (2008)). Questo passaggio implica l'agitazione del composto (A1) per da 1 a 24 ore in condizioni di riscaldamento utilizzando una quantità uguale o una quantità in eccesso di un derivato acetilenico e da 0,01 a 0,3 equivalenti di un catalizzatore di Ru in un solvente inerte alla reazione per ottenere il composto (A2). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da 60°C a 150°C per da 1 h a 6 h utilizzando da 0,01 a 0,1 equivalenti di un 25 catalizzatore di Ru. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla

reazione. Suoi esempi includono benzene, toluene, e xilene. Esempi del catalizzatore di Ru includono, ma senza limitazione, trirutenio(0) dodecacarbonile. Il prodotto può essere ottenuto con una buona resa perfino da un derivato acetilenico poco reattivo mediante l'uso di da 0,01 a 0,5 equivalenti di un legante fosfinico. Esempi del legante fosfinico utilizzato in questa reazione includono trifenilfosfina, (2-bifenil)di-tert-butilfosfina (JohnPhos), 2-dicicloesilfosfino-2',6'-diisopropossibifenile (RuPhos), e 5-(di-tert-butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazolo (BippyPhos). Il catalizzatore di Ru e ciascun ligando possono essere acquistati da Sigma-Aldrich Co., Strem Chemicals Inc., ecc.

Passaggio A-3 (idrolisi):

Questo passaggio implica l'agitazione del composto (A2) per da 3 h a 96 h raffreddando o scaldando utilizzando una quantità uguale o una quantità in eccesso di una soluzione acquosa alcalina in un solvente per ottenere il composto (A3). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da temperatura ambiente a 60°C per da 3 a 48 ore. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente non inibisce la reazione. Suoi esempi includono metanolo, etanolo, tetraidrofurano, dimetossietano, acetonitrile, e loro miscele. Esempi di alcali includono basi inorganiche, quali idrossido di litio, idrossido di sodio, e idrossido di potassio.

Passaggio A-4 (reazione di ammidazione):

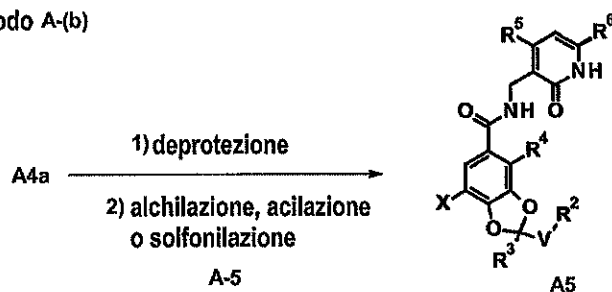
Questo passaggio implica l'agitazione del composto (A3) per da 1 a 24 ore raffreddando o scaldando utilizzando una quantità uguale o una quantità in eccesso di un'ammina corrispondente ed un agente di condensazione in un solvente inerte alla reazione per ottenere il composto (A4). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da temperatura ambiente a 120°C per da 1 h ad 8 h. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi includono N,N-dimetilformammide, dimetilacetammide, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformio, tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, acetonitrile, e loro miscele. Esempi dell'agente di condensazione includono diciclocarbodiimmide (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilamminopropil)carbodiimmide (EDCI), e 1,1'-carbonildiimidazolo. L'uso di un additivo può essere preferito per la reazione. Esempi dell'additivo includono N-idrossisuccinimmide (HOSu), 1-idrossibenzotriazolo (HOBt), e 1-idrossi-7-azabenzotriazolo (HOAt). Inoltre, una base organica, quale trietilammina o diisopropilettilammina, o una base inorganica, quale carbonato di

potassio, carbonato di sodio, idrossido di potassio, o idrossido di sodio, può essere vantaggioso per la progressione uniforme della reazione.

Il metodo A-(b) è un metodo che implica deproteggere un gruppo protettivo per il gruppo ammino contenuto in R² o R³ nel composto (A4a) in cui il gruppo ammino contenuto in R² o R³ del composto (A4) sintetizzato nel metodo A-(a) ha il gruppo protettivo e quindi eseguire l'alchilazione, l'acilazione, la solfonilazione, o simili per preparare il composto (A5) (passaggio A-5). In relazione alle proprietà del composto, i passaggi possono essere condotti in un ordine differente in modo tale che il composto (A2) venga prima sottoposto al passaggio A-5, cui seguono il passaggio A-3 (idrolisi) e il passaggio A-4 (reazione di amidazione).

[Formula 4]

Metodo A-(b)



in cui R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, e V sono come definiti sopra, e X rappresenta un atomo di cloro o un atomo di bromo.

Passaggio A-5

(1) Deprotezione del gruppo ammino:

(Nel caso di un gruppo Boc)

Questo passaggio implica l'agitazione del composto (A4a) contenente un gruppo Boc per da 0,5 a 24 ore raffreddando o scaldando in presenza di un acido in un solvente inerte alla reazione per ottenere un'ammina. Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando da 0°C a temperatura ambiente per da 0,5 h a 12 h. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi includono metanolo, etanolo, tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, 1,4-diossano, acetato di etile, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformio,

e loro miscele. Esempi dell'acido includono acido cloridrico-metanolo, acido cloridrico-1,4-diossano, acido cloridrico-acetato di etile, e acido trifluoroacetico.

(Nel caso del gruppo Cbz)

5 Questo passaggio implica l'agitazione del composto (A4a) contenente un gruppo Cbz per da 0,5 h a 12 h in atmosfera di idrogeno raffreddando o scaldando in presenza di un catalizzatore riducente in un solvente inerte alla reazione per ottenere un'ammina. Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da temperatura ambiente a 40°C per da 0,5 h a 6 h in atmosfera di idrogeno. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi possono includere metanolo, etanolo, tetraidrofurano, acqua, e loro miscele. Esempi del catalizzatore riducente includono palladio su carbone, nichel Raney, platino su carbonio, e ossido di platino.

10 (2) Alchilazione, acilazione o solfonilazione:

(Alchilazione)

15 Questo passaggio implica l'agitazione dell'ammina ottenuta mediante deprotezione per da 0,5 a 24 ore raffreddando o scaldando utilizzando una quantità uguale o una quantità in eccesso di un corrispondente alogenuro alchilico o acido dialchilsolfonico in presenza di una base in un solvente inerte alla reazione per ottenere il composto (A5). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da 0°C a 60°C per da 0,5 h a 12 h. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi possono includere tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, acetonitrile, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformio, N,N-dimetilformammide, e loro miscele. Esempi della base includono basi organiche, quali trietilammina e diisopropilettilammina, e basi inorganiche, quali carbonato di potassio, carbonato di sodio, idrossido di potassio, e idrossido di sodio.

20 In alternativa, una quantità uguale o una quantità in eccesso di una corrispondente aldeide e di un corrispondente chetone possono essere aggiunte all'ammina ottenuta mediante deprotezione in un solvente inerte alla reazione e la miscela può essere agitata per da 0,5 a 24 ore raffreddando o scaldando in presenza di un agente riducente per ottenere il composto A5. Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da 0°C a 60°C per da 0,5 h a 12 h. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi possono
25 includere metanolo, etanolo, tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformio, e loro

miscele. Esempi dell'agente riducente includono cianoboroidruro di sodio, triacetossiboroidruro di sodio, e boroidruro di sodio. In alternativa, un catalizzatore riducente, quale palladio su carbone, nichel Raney, platino su carbonio, oppure ossido di platino, può essere utilizzato invece dell'agente riducente in atmosfera di idrogeno.

(Acilazione)

5 Questo passaggio implica l'agitazione dell'ammina ottenuta mediante deprotezione per da 0,5 a 24 ore raffreddando o scaldando utilizzando una quantità uguale o una quantità in eccesso di un cloruro acilico o di un'anidride carbossilica corrispondenti in presenza di una base in un solvente inerte alla reazione per ottenere il composto (A5). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da 0°C a 60°C per da 0,5 h a 6 h. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi possono includere
10 tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, acetonitrile, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformio, e loro miscele. Esempi della base includono basi organiche, quali trietilammina e diisopropilettilammina, e basi inorganiche, quali carbonato di potassio, carbonato di sodio, idrossido di potassio, e idrossido di sodio.

(Solfonilazione)

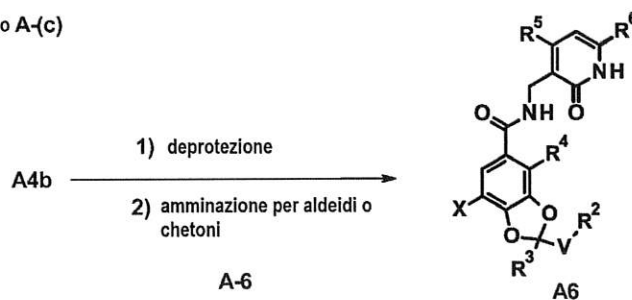
15 Questo passaggio implica l'agitazione dell'ammina ottenuta mediante deprotezione per da 0,5 a 24 ore raffreddando o scaldando utilizzando una quantità uguale o una quantità in eccesso di un solfonilcloruro o di un'anidride solfonica corrispondenti in presenza di una base in un solvente inerte alla reazione per ottenere il composto A5. Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da 0°C a 60°C per da 0,5 h a 6 h. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi possono includere
20 tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, acetonitrile, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformio, e loro miscele. Esempi della base includono basi organiche, quali trietilammina e diisopropilettilammina, e basi inorganiche, quali carbonato di potassio, carbonato di sodio, idrossido di potassio, e idrossido di sodio.

Il metodo A-(c) è un metodo che implica deproteggere un gruppo protettivo (gruppo chetale) per il gruppo carbonile contenuto in R² o in R³ nel composto (A4b) in cui il gruppo carbonile contenuto in R² o in R³ del composto (A4) sintetizzato nel metodo A-(a) ha il gruppo protettivo (gruppo chetale) e successivamente eseguire l'amminazione
25 riduttiva, o simili, utilizzando un'ammina per preparare il composto (A6). In relazione alle proprietà del composto, i

passaggi possono essere condotti in un ordine differente in modo tale che il composto (A2) venga prima sottoposto al passaggio A-6, cui seguono il passaggio A-3 (idrolisi) e il passaggio A-4 (reazione di ammidazione).

[Formula 5]

Metodo A-(c)



in cui R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , e V sono come definiti sopra, e X rappresenta un atomo di cloro o un atomo di bromo.

5 Passaggio A-6

(1) Questo passaggio implica l'agitazione del composto (A4b) contenente un gruppo carbonile protetto con chetale per da 0,5 h a 48 h raffreddando o scaldando in presenza di una quantità catalitica in una quantità in eccesso di un acido in un solvente acquoso inerte alla reazione a dare un composto carbonilico. Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da 0°C a 60°C per da 0,5 a 24 ore. Il solvente acquoso utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente non inibisce la reazione. Suoi esempi possono includere solventi acquosi, quali metanolo, etanolo, tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, 1,4-diossano, acetonitrile, e loro miscele. Esempi dell'acido includono acido cloridrico, acido solforico, acido cloridrico-metanolo, acido cloridrico-1,4-diossano, acido cloridrico-acetato di etile, acido acetico, acido p-toluensolfonico, e p-toluensolfonato di piridinio.

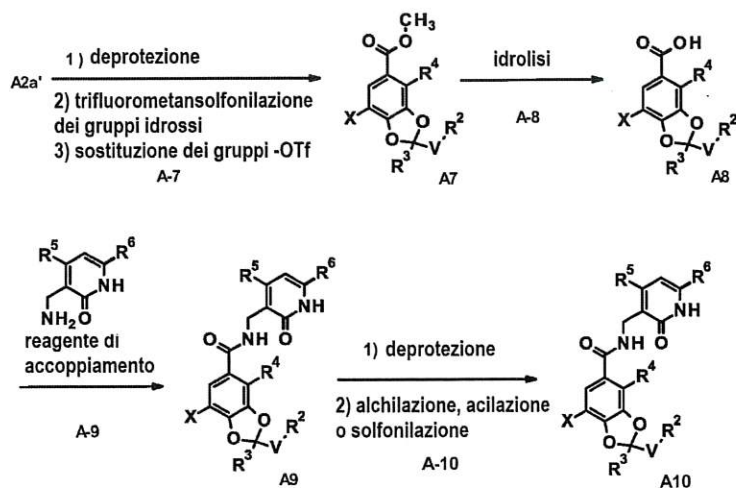
(2) Questo passaggio implica l'aggiunta di una quantità uguale o di una quantità in eccesso di un'ammina primaria o secondaria corrispondente al composto carbonilico ottenuto nel passaggio precedente in un solvente inerte alla reazione e l'agitazione della miscela per da 0,5 a 24 ore raffreddando o scaldando in presenza di un agente riducente per ottenere anche il composto (A6). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da 0°C a 60°C per da 0,5 h a 12 h. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione.

Suoi esempi possono includere metanolo, etanolo, tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformio, e loro miscele. Esempi dell'agente riducente includono cianoboroidruro di sodio, triacetossiboroidruro di sodio, e boroidruro di sodio. In alternativa, un catalizzatore riducente, quale palladio su carbone, nichel Raney, platino su carbonio, oppure ossido di platino, può essere utilizzato invece dell'agente riducente in atmosfera di idrogeno.

5 Il metodo A-(d) è un metodo che implica deproteggere un gruppo protettivo per il gruppo idrossi in R² nel composto (A2a') in cui il gruppo idrossi in R² del composto (A2) sintetizzato nel metodo A-(a) ha il gruppo protettivo e sottoporre a trifluorometansolfonilazione il gruppo idrossi, cui segue l'introduzione di un sostituito attraverso una reazione di sostituzione successiva. Dopo l'introduzione di un sostituito, il passaggio A-8 (idrolisi dell'estere) e il passaggio A-9 (ammidazione) possono essere realizzati per preparare il composto (A9). Quando R² contiene un gruppo ammino protetto, la deprotezione del gruppo ammino e la successiva reazione, quale alchilazione, acilazione o solfonilazione, possono essere realizzate nello stesso modo come nel metodo A-(b).

[Formula 6]

Metodo A-(d)



in cui R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, e V sono come definiti sopra, e X rappresenta un atomo di cloro o un atomo di bromo.

Passaggio A-7

(1) Deprotezione del gruppo idrossi

(Nel caso del gruppo tetraidropiranile (THP), del gruppo 1-etossietile, del gruppo metossimetile, del gruppo metossietossimetile, o simili)

5 Questo passaggio implica l'agitazione del composto (A2a') contenente un gruppo idrossi protetto con il suddetto gruppo protettivo per da 0,5 h a 48 h raffreddando o scaldando in presenza di una quantità catalitica in una quantità in eccesso di un acido in un solvente a dare un composto alcolico. Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da 0°C a 60°C per da 0,5 a 24 ore. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente non inibisce la reazione. Suoi esempi possono includere metanolo, etanolo, tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, 10 1,4-diossano, acetonitrile, acqua, e loro miscele. Esempi dell'acido includono acido cloridrico, acido solforico, acido cloridrico-metanolo, acido cloridrico-1,4-diossano, acido cloridrico-acetato di etile, acido acetico, acido p-toluensolfonico, e p-toluensolfonato di piridinio.

(Nel caso di un gruppo silile)

15 Questo passaggio implica l'agitazione del composto (A2a') contenente un gruppo idrossi protetto con un gruppo silile per da 0,5 h a 48 h raffreddando o scaldando utilizzando una quantità uguale o una quantità in eccesso di un reagente di desililazione in un solvente a dare un composto alcolico. Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da 0°C a 60°C per da 0,5 a 24 ore. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente non inibisce la reazione. Suoi esempi possono includere metanolo, etanolo, tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, 1,4-diossano, acetonitrile, acqua, e loro miscele. Esempi del reagente di desililazione includono acidi, fluoruro di 20 tetrabuttilammonio (TBAF), fluoruro di idrogeno, e piridina fluoridrato. Esempi dell'acido possono includere acido cloridrico, acido solforico, acido cloridrico-metanolo, acido cloridrico-1,4-diossano, acido cloridrico-acetato di etile, acido acetico, acido p-toluensolfonico, e acido trifluoroacetico. La reazione può essere condotta utilizzando una quantità catalitica dell'acido.

25 (2) Questo passaggio implica l'agitazione del composto alcolico ottenuto mediante il passaggio precedente per da 0,5 h a 48 h raffreddando o scaldando utilizzando una quantità uguale o una quantità in eccesso di un reagente di

trifluorometansolfonilazione in presenza di una base in un solvente inerte alla reazione per ottenere un composto di trifluorometansolfonilossi. Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da -20°C a temperatura ambiente per da 0,5 a 24 ore. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi possono includere tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, 1,4-diossano, acetonitrile, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformio, e loro miscele. Esempi del reagente di trifluorometansolfonilazione includono anidride trifluorometansolfonica, cloruro dell'acido trifluorometansolfonico, e N-fenil-bis(trifluorometansolfonimide). Esempi della base includono basi organiche, quali trietilammina e diisopropilettilammina, e basi inorganiche, quali carbonato di potassio, carbonato di sodio, idrossido di potassio, e idrossido di sodio.

(3) Questo passaggio implica l'agitazione del composto di trifluorometansolfonilossi ottenuto mediante il passaggio precedente per da 0,5 h a 48 h raffreddando o scaldando utilizzando una quantità uguale o una quantità in eccesso di un reagente nucleofilo in presenza o in assenza di una base in un solvente inerte alla reazione per ottenere il composto (A7). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da -78°C a 80°C per da 0,5 a 24 ore. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi possono includere tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, 1,4-diossano, acetonitrile, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformio, N,N-dimetilformammide, dimetilacetammide, dimetilsolfossido, e loro miscele. Esempi del reagente nucleofilo includono ammine primarie e secondarie, e complessi ate, quali i reagenti di Gilman. Esempi della base includono basi organiche, quali trietilammina e diisopropilettilammina, basi inorganiche, quali carbonato di potassio, carbonato di sodio, idrossido di potassio, e idrossido di sodio.

Passaggio A-8: questo passaggio può essere condotto nello stesso modo del passaggio A-3.

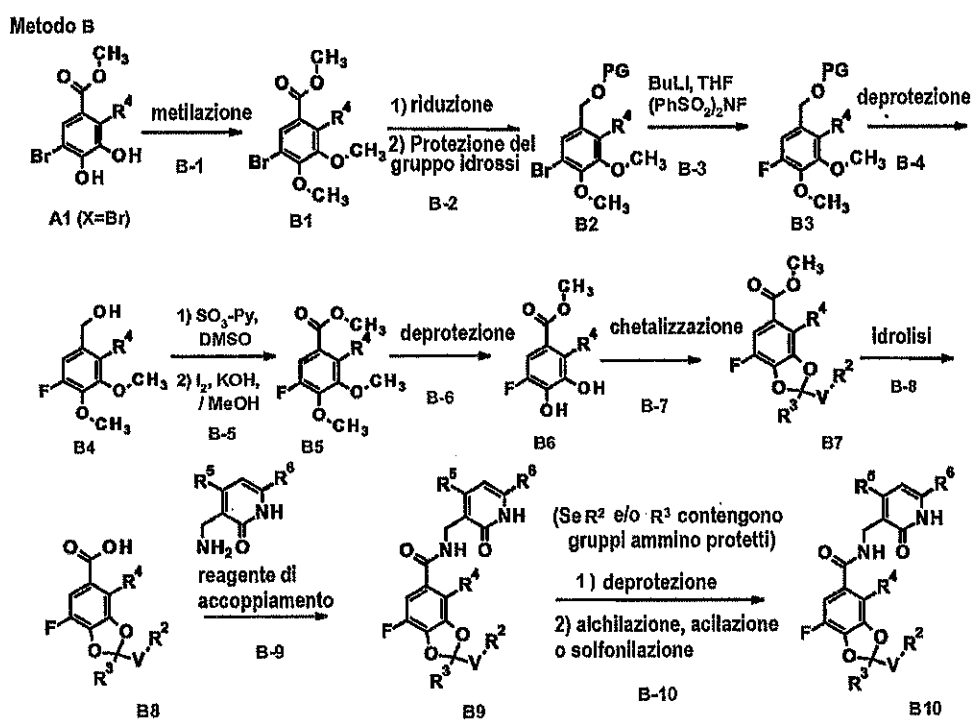
Passaggio A-9: questo passaggio può essere condotto nello stesso modo del passaggio A-4.

Passaggio A-10: questo passaggio può essere condotto nello stesso modo del passaggio A-5.

Il metodo B è un metodo che impiega il composto (A1) ($X = \text{Br}$) sintetizzato mediante il metodo A come materiale di partenza ed implica convertire l'atomo di bromo in F mediante l'uso della litiazione e l'uso successivo di un agente fluorurante elettrofilo per produrre un intermedio di fluoro (B6) ed ulteriormente eseguire la chetalizzazione (B-7), l'idrolisi (B-8), l'ammidazione (B-9) e la conversione di un gruppo ammino (B-10) nello stesso modo del metodo A

per preparare il composto (B9) o il composto (B10). In relazione alle proprietà del composto, i passaggi possono essere condotti in un ordine differente in modo tale che il composto (B7) venga prima sottoposto al passaggio B-10, cui seguono il passaggio B-8 (idrolisi) e il passaggio B-9 (reazione di amidazione).

[Formula 7]



5

in cui R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, e V sono come definiti sopra, e PG rappresenta un gruppo protettivo silile.

Passaggio B-1 (reazione di metilazione):

Questo passaggio implica l'agitazione del composto (A1) per da 0,5 h a 48 h raffreddando o scaldando utilizzando una quantità in eccesso di un reagente di metilazione in presenza di una base in un solvente inerte alla reazione per ottenere il composto (B1). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da 0°C a 60°C per da 0,5 a 24

10

ore. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi possono includere tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, 1,4-diossano, acetonitrile, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformio, N,N-dimetilformammide, dimetilsolfossido, e loro miscele. Esempi del reagente di metilazione includono ioduro di metile e solfato di metile. Esempi della base includono basi organiche, quali trietilammina e diisopropilettilammina, e basi inorganiche, quali carbonato di potassio, carbonato di sodio, idrossido di potassio, e idrossido di sodio.

Passaggio B-2

(1) Riduzione dell'estere:

Questo passaggio implica l'agitazione del composto (B1) per da 0,5 h a 48 h raffreddando o scaldando utilizzando una quantità uguale o una quantità in eccesso di un agente riducente in un solvente inerte alla reazione a dare un composto alcolico. Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da -78°C a temperatura ambiente per da 0,5 a 24 ore. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi possono includere tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, 1,4-diossano, e loro miscele. Esempi dell'agente riducente includono idruro di litio e alluminio, idruro di diisobutilalluminio, e idruro di sodio bis(2-metossietossi)alluminio.

(2) Protezione del gruppo idrossi con il gruppo silile:

Questo passaggio implica l'agitazione dell'alcol ottenuto mediante il passaggio precedente per da 0,5 h a 48 h raffreddando o scaldando utilizzando una quantità uguale o una quantità in eccesso di un agente sililante in presenza di una base in un solvente inerte alla reazione per ottenere il composto (B3). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da 0°C a 60°C per da 0,5 a 24 ore. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi possono includere tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, 1,4-diossano, acetonitrile, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformio, N,N-dimetilformammide, dimetilsolfossido, e loro miscele. Esempi dell'agente sililante includono trimetilclorosilano, trifluorometansolfonato di trimetilsilile, trietilclorosilano, trietilsilil trifluorometansolfonato, triisopropilclorosilano, triisopropilsililtrifluorometansolfonato, tert-butildimetilclorosilano, tert-butildimetilsililtrifluorometansolfonato, tert-butildifenilclorosilano, e tert-butildifenilsilil

trifluorometansolfonato. Esempi della base includono basi organiche, quali trietilammina, diisopropiletilammina, imidazolo, e 4-dimetilamminopiridina, e basi inorganiche quali carbonato di potassio, carbonato di sodio, idrossido di potassio, e idrossido di sodio.

Passaggio B-3 (fluorurazione):

5 Questo passaggio implica la litiazione del composto (B2) ottenuto mediante il passaggio precedente con un reagente di litio organico o simili raffreddando in un solvente inerte alla reazione e l'agitazione del composto risultante per da 0,5 h a 48 h raffreddando o scaldando utilizzando una quantità uguale o una quantità in eccesso di un agente fluorurante per ottenere il composto (B3). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da -78°C a temperatura ambiente per da 0,5 a 24 ore. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il
10 solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi possono includere tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, 1,4-diossano, e loro miscele. Esempi del reagente di litio organico includono n-butillitio, sec-butillitio, e tert-butillitio. Esempi dell'agente fluorurante includono N-fluorobenzensolfonimmide e N-fluoropiridinio triflato.

Passaggio B-4 (deprotezione):

15 Questo passaggio implica l'agitazione del composto (B3) per da 0,5 h a 48 h raffreddando o scaldando utilizzando una quantità uguale o una quantità in eccesso di un reagente di desililazione in un solvente per ottenere il composto (B4). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da 0°C a 60°C per da 0,5 a 24 ore. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente non inibisce la reazione. Suoi esempi possono includere metanolo, etanolo, tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, 1,4-diossano, acetonitrile, acqua, e loro
20 miscele. Esempi del reagente di desililazione includono acidi, fluoruro di tetrabutylammonio (TBAF), fluoruro di idrogeno, e fluoridrato di piridina. Esempi dell'acido possono includere acido cloridrico, acido solforico, acido cloridrico-metanolo, acido cloridrico-1,4-diossano, acido cloridrico-acetato di etile, acido acetico, acido p-toluensolfonico, e acido trifluoroacetico. La reazione può essere condotta utilizzando una quantità catalitica dell'acido.

Passaggio B-5 (ossidazione in aldeide e sintesi dell'estere metilico)

(1) Ossidazione in aldeide:

5 Questo passaggio implica l'agitazione del composto (B4) per da 0,5 h a 48 h raffreddando o scaldando utilizzando una quantità uguale o una quantità in eccesso di un agente ossidante in un solvente inerte alla reazione a dare un composto aldeidico. Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da -78°C a 60°C per da 0,5 a 24 ore. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi possono includere dimetilsolfossido, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformio, e loro miscele. Esempi dell'agente ossidante includono dimetilsolfossido e anidride acetica (ossidazione di Albright-Goldman), dimetilsolfossido, SO₃-piridina e trietilammina (ossidazione di Parikh-Doering), dimetilsolfossido, N,N'-dicicloesilcarbodiimmide e acido trifluoroacetico (ossidazione di Pfitzner-Moffatt), dimetilsolfossido, biossido di manganese o cloruro di ossalile e trietilammina (ossidazione di Swern).

(2) Sintesi dell'estere metilico:

15 Questo passaggio implica l'agitazione dell'aldeide ottenuta mediante il passaggio precedente per da 0,5 h a 48 h raffreddando o scaldando utilizzando una quantità uguale o una quantità in eccesso di iodio in presenza di una base in un solvente per ottenere il composto (B5). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da 0°C a temperatura ambiente per da 0,5 a 24 ore. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente non inibisce la reazione. Suoi esempi possono includere metanolo. Esempi della base includono carbonato di potassio, carbonato di sodio, idrossido di potassio, e idrossido di sodio.

Passaggio B-6 (deprotezione del catecolo):

20 Questo passaggio implica l'agitazione del composto (B5) per da 0,5 h a 48 h raffreddando o scaldando utilizzando una quantità uguale o una quantità in eccesso di un reagente di deprotezione in un solvente inerte alla reazione per ottenere il composto (B6). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da -78°C a 60°C per da 0,5 a 24 ore. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi possono includere diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformio, e loro miscele. Esempi del reagente di

deprotezione includono tribromuro di boro, tricloruro di boro, cloruro di alluminio, bromuro di alluminio, e ioduro di magnesio.

Il passaggio B-7 può essere realizzato nello stesso modo del passaggio A-2.

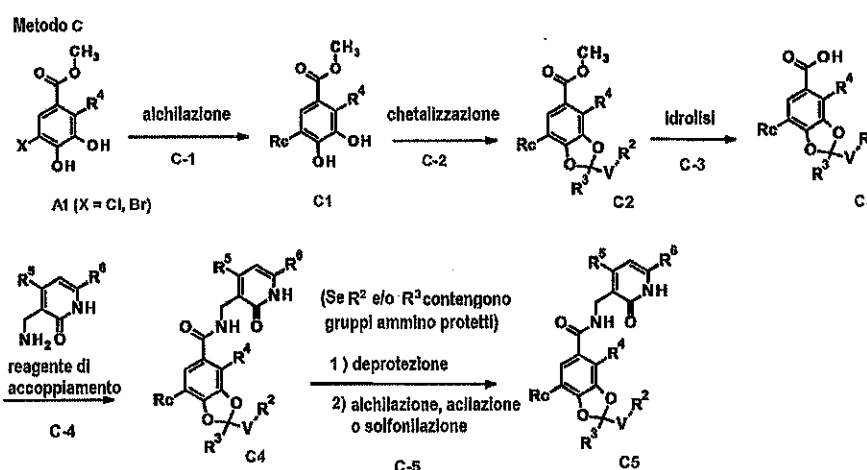
Il passaggio B-8 può essere realizzato nello stesso modo del passaggio A-3.

5 Il passaggio B-9 può essere realizzato nello stesso modo del passaggio A-4.

Il passaggio B-10 può essere realizzato nello stesso modo del passaggio A-5.

10 Il metodo C impiega il composto (A1) (X = Cl o Br) sintetizzato mediante il metodo A come materiale di partenza. L'alogeno viene sostituito con un gruppo alchile (Rc) per preparare un intermedio (C1) e la chetalizzazione (C-2), l'idrolisi (C-3), l'ammidazione (C-4) e la conversione di un gruppo ammino (C-5) possono essere ulteriormente realizzate nello stesso modo come nel metodo A per preparare il composto (C4) o il composto (C5). In relazione alle proprietà del composto, i passaggi possono essere condotti in un ordine differente in modo tale che il composto (C2) venga prima sottoposto al passaggio C-5, cui seguono il passaggio C-3 (idrolisi) e il passaggio C-4 (reazione di ammidazione).

[Formula 8]



in cui R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, e V sono come definiti sopra, R_c rappresenta un gruppo C₁-C₆alchile, e X rappresenta un atomo di cloro o un atomo di bromo.

5 La reazione del passaggio C-1 (reazione di alchilazione) può essere realizzata nelle condizioni mostrate nella seguente letteratura (Adv. Synth. Catal., 348, 686-690 (2006)). Questo passaggio implica l'agitazione del composto (A1) per da 0,5 h a 48 h raffreddando o scaldando utilizzando una quantità uguale o una quantità in eccesso di un reagente di alchilazione, un catalizzatore a base di palladio, ed un ligando in un solvente inerte alla reazione per ottenere il composto (C1). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a temperatura ambiente a 80°C per da 0,5 a 24 ore. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi possono includere tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, 1,4-diossano, benzene, toluene, xilene, esano, e loro miscele.

10 Esempi del reagente di alchilazione includono addotti di trialchil alluminio-ammina terziaria, quali addotti di trimetilalluminio-1,4-diazabicyclo[2.2.2]ottano e addotti di trietilalluminio-1,4-diazabicyclo[2.2.2]ottano. Esempi del catalizzatore a base di palladio possono includere tris(dibenzilidenacetone)dipalladio e tetrakis(trifenilfosfina)palladio. Esempi del ligando includono 2-(dicicloesilfosfino)-2'-(dimetilammino)bifenile (DavePhos), 2-dicicloesilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenile (Xphos), e 2-di-tert-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenile (t-BuXPhos).

15 Il passaggio C-2 può essere realizzato nello stesso modo del passaggio A-2.

Il passaggio C-3 può essere realizzato nello stesso modo del passaggio A-3.

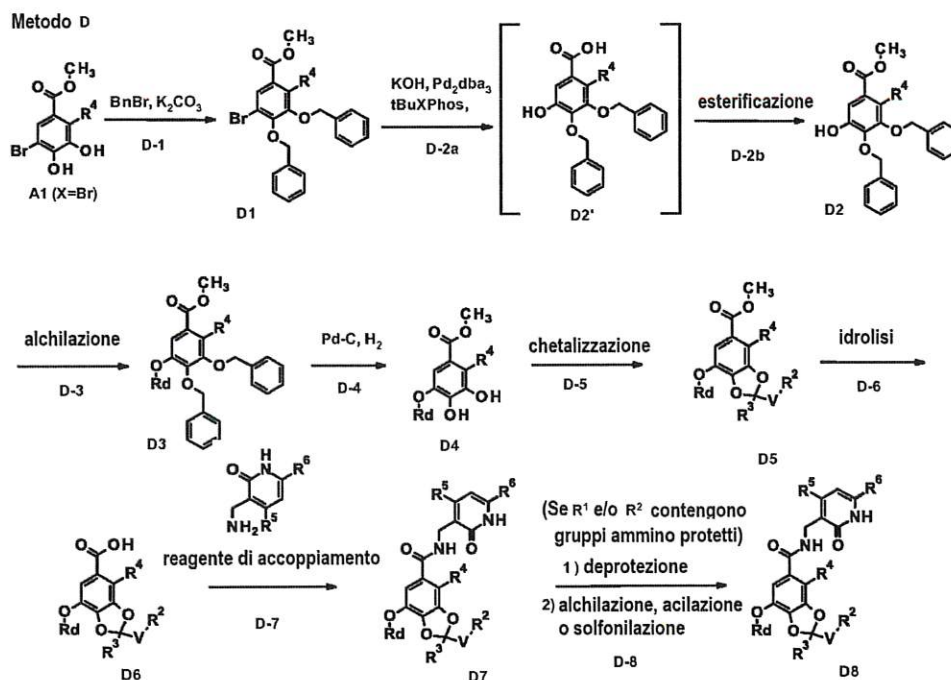
Il passaggio C-4 può essere realizzato nello stesso modo del passaggio A-4.

Il passaggio C-5 può essere realizzato nello stesso modo del passaggio A-5.

20 Il metodo D è un metodo che impiega il composto (A1) (X = Br) sintetizzato dal metodo A come materiale di partenza ed implica convertire l'atomo di bromo in un gruppo idrossi per preparare un intermedio di alcossi (D4) ed ulteriormente eseguire la chetalizzazione (D-5), l'idrolisi (D-6), l'ammidazione (D-7) e la conversione di un gruppo ammino (D-8) nello stesso modo come nel metodo A per preparare il composto (D7) o il composto (D8). In relazione alle proprietà del composto, i passaggi possono essere condotti in un ordine differente in modo tale che il composto (D5) venga prima sottoposto al passaggio D-8, cui seguono il passaggio D-6 (idrolisi) e il passaggio D-7 (reazione di ammidazione).

25

[Formula 9]



in cui R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , e V sono come definiti sopra, ed Rd rappresenta un gruppo C_1 - C_6 alchile.

Passaggio D-1 (protezione con benziletere):

- 5 Il composto (D1) può essere ottenuto nello stesso modo del passaggio B-1 utilizzando il composto (A1) e una quantità uguale o una quantità in eccesso di un benzil alogenuro.

Passaggio D-2a (reazione di sostituzione):

- 10 Questo passaggio implica l'agitazione del composto (D1) per da 0,5 h a 48 h raffreddando o scaldando utilizzando una quantità uguale o una quantità in eccesso di un idrossido di un metallo alcalino, un catalizzatore a base di palladio, ed un ligando in un solvente inerte alla reazione per ottenere il composto (D2). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da temperatura ambiente a 80°C per da 0,5 a 24 ore. Il solvente utilizzato in questa

reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi possono includere tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, 1,4-diossano, acqua, e loro miscele. Esempi dell'idrossido di un metallo alcalino includono idrossido di potassio, idrossido di sodio, e idrossido di litio. Esempi del catalizzatore a base di palladio possono includere tris(dibenzilidenacetone)dipalladio e tetrakis(trifenilfosfina)palladio. Esempi del ligando includono 2-

5 (dicicloesilfosfino)-2'-(dimetilammino)bifenile (DavePhos), 2-dicicloesilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenile (Xphos), e 2-di-tert-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenile (t-BuXPhos).

Se il composto (D2') viene ottenuto mediante l'idrolisi di un estere nel passaggio D-2a, l'estere metilico può essere sintetizzato ancora nel passaggio D-2b.

Passaggio D-2b (metil esterificazione):

10 Questo passaggio implica l'agitazione del composto (D2') per da 0,5 h a 48 h raffreddando o scaldando in presenza di un acido in un solvente di metanolo per ottenere il composto (D2). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da temperatura ambiente alla temperatura di riflusso per da 0,5 a 24 ore. Esempi dell'acido utilizzato in questa reazione includono acido cloridrico, acido solforico, acido cloridrico-metanolo, acido cloridrico-1,4-diossano, e acido p-toluensolfonico.

15 Passaggio D-3 (reazione di alchilazione):

Questo passaggio implica l'ottenere il composto (D3) nello stesso modo del passaggio B-1 utilizzando il composto (D2) e una quantità uguale o una quantità in eccesso di un alogenuro alchilico o di acido dialchilsolfonico, ecc.

Quando Rd rappresenta un gruppo metile, il composto (D3) può essere sintetizzato mediante la metilazione del composto (D2') in un passaggio nello stesso modo del passaggio B-1.

20 Passaggio D-4 (reazione di deprotezione):

Questo passaggio implica l'agitazione del composto (D3) per da 0,5 a 24 ore in atmosfera di idrogeno raffreddando o scaldando utilizzando un catalizzatore riducente in un solvente inerte alla reazione per ottenere il composto (D4). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da temperatura ambiente a 40°C per da 0,5 h a 6 h. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi

possono includere metanolo, etanolo, tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, acqua, e loro miscele. Esempi del catalizzatore riducente includono palladio su carbone, nichel Raney, platino su carbonio, ed ossido di platino.

Il passaggio D-5 può essere realizzato nello stesso modo del passaggio A-2.

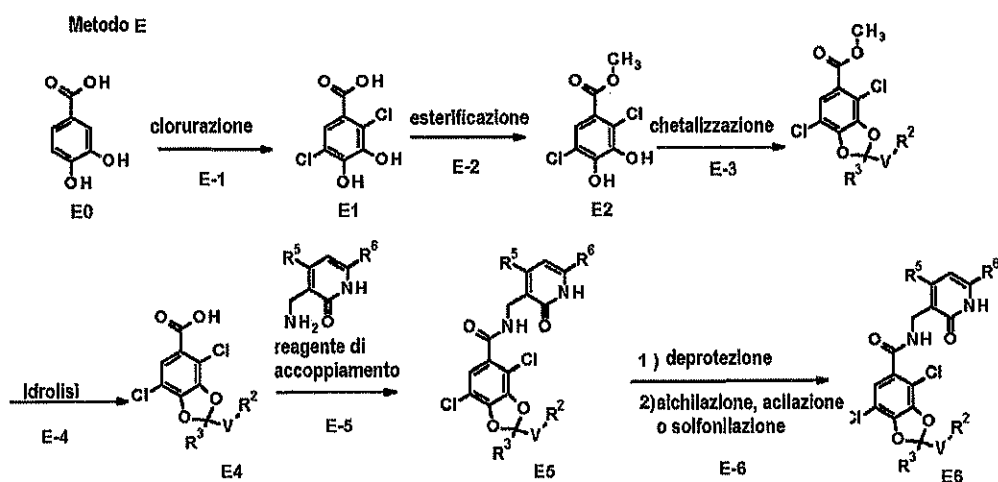
Il passaggio D-6 può essere realizzato nello stesso modo del passaggio A-3.

5 Il passaggio D-7 può essere realizzato nello stesso modo del passaggio A-4.

Il passaggio D-8 può essere realizzato nello stesso modo del passaggio A-5.

Il metodo E è un metodo che implica sottoporre il composto (E0) a diclorurazione (E-1) ed esterificazione (E-2) per preparare il composto (E2) ed ulteriormente eseguire la chetalizzazione (E-3), l'idrolisi (E-4), l'ammidazione (E-5) e la conversione di un gruppo ammino (E-6) nello stesso modo come nel metodo A per preparare il composto (E6). In relazione alle proprietà del composto, i passaggi possono essere condotti in un ordine differente in modo tale che il composto (E3) venga prima sottoposto al passaggio E-6, cui seguono il passaggio E-4 (idrolisi) e il passaggio E-5 (reazione di ammidazione).

[Formula 10]



15 in cui R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , e V sono come definiti sopra.

Passaggio E-1 (reazione di clorurazione):

Questo passaggio implica l'agitazione del composto (E0) per da 0,5 a 24 ore raffreddando o scaldando utilizzando una quantità uguale o una quantità in eccesso di un agente clorurante in un solvente inerte alla reazione per ottenere il composto E2. Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da 0°C a 80°C per da 0,5 h a 12 h.

5 Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi possono includere tetraidrofurano, diclorometano, acido acetico, acetato di etile, e loro miscele. Esempi del reagente di clorurazione includono cloruro di solforile e cloro.

Il passaggio E-2 può essere realizzato nello stesso modo del passaggio D-2b.

Il passaggio E-3 può essere realizzato nello stesso modo del passaggio A-2.

10 Il passaggio E-4 può essere realizzato nello stesso modo del passaggio A-3.

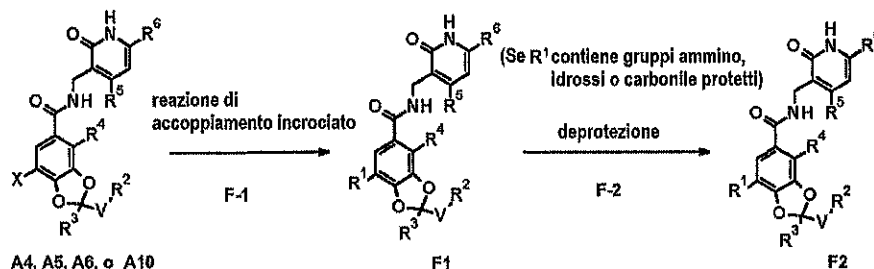
Il passaggio E-5 può essere realizzato nello stesso modo del passaggio A-4.

Il passaggio E-6 può essere realizzato nello stesso modo del passaggio A-5.

15 Il metodo F-(a) è un metodo che implica il sottoporre il composto (A4), il composto (A5), il composto (A6) o il composto (A10) ottenuti mediante il suddetto metodo ad una reazione di accoppiamento incrociato utilizzando un catalizzatore a base di un metallo di transizione o simili per preparare il composto (F1). Quando R¹ contiene un gruppo ammino, un gruppo idrossi o un gruppo carbonile protetti, il corrispondente composto (F2) può essere preparato mediante deprotezione.

[Formula 11]

Metodo F-(a)



in cui R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, e V sono come definiti sopra, e X rappresenta un atomo di cloro o un atomo di bromo.
Passaggio F-1 (reazione di accoppiamento incrociato):

5 Questo passaggio implica l'agitazione del composto (A4), del composto (A5), del composto (A6) o del composto (A10) per da 0,5 a 24 ore in condizioni di riscaldamento utilizzando un catalizzatore a base di palladio o un catalizzatore al nichel e una quantità uguale o una quantità in eccesso di acido boronico, estere pinacologico dell'acido boronico (per l'accoppiamento di Suzuki-Miyaura), un reagente di stagno organico (per l'accoppiamento di Stille) o un composto alchenico (per la reazione di Heck) in presenza di una base in un solvente inerte alla reazione per ottenere il composto (F1). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da 60°C a 120°C per da 0,5 h a 12 h. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi possono includere
10 metanolo, etanolo, tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, 1,4-diossano, acqua, N,N-dimetilformamide, dimetilsolfossido, benzene, toluene, xilene, e loro miscele. Esempi del catalizzatore a base di palladio includono tetrakis(trifenilfosfina)palladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio, tris(dibenzilidenacetone)dipalladio, acetato di palladio, acetilacetato di palladio, e dicloruro di bis(trifenilfosfina)palladio. Esempi del catalizzatore al nichel
15 includono [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]nicel dicloruro e bis(trifenilfosfina)nicel dicloruro. Esempi della base includono basi organiche, quali trietilammina, diisopropilettilammina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene (DBU), e 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-nonene (DBN), e basi inorganiche, quali bicarbonato di potassio, bicarbonato di sodio, carbonato di potassio, carbonato di sodio, idrossido di potassio, idrossido di sodio, fosfato di potassio, e fosfato di sodio.

Passaggio F-2 (deprotezione):

(Quando R¹ contiene un gruppo ammino protetto)

20 Questo passaggio può essere condotto nello stesso modo del passaggio A-5(1).

(Quando R¹ contiene un gruppo idrossi protetto)

Questo passaggio può essere condotto nello stesso modo del passaggio A-7(1).

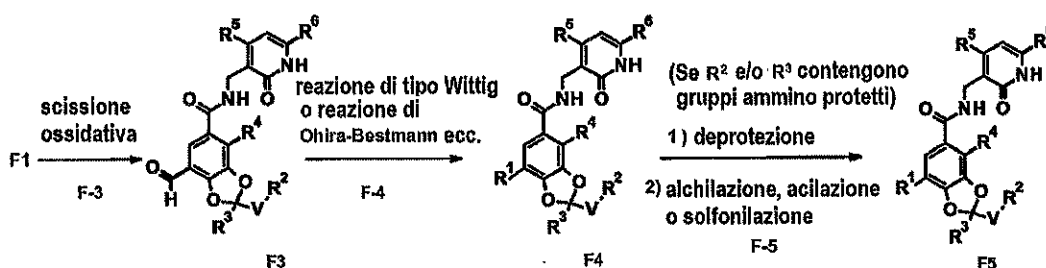
(Quando R¹ contiene un gruppo carbonile protetto)

Questo passaggio può essere condotto nello stesso modo del passaggio A-6(1).

Il metodo F-(b) è un metodo che implica convertire il composto (F1) ottenuto secondo il metodo F-(a) in cui il sostituente R¹ è un gruppo vinile in un'aldeide mediante scissione ossidativa (F-3), cui segue il passaggio F-4 di preparare un composto alchenico attraverso la reazione di tipo Wittig o preparando un composto alchinico mediante l'uso del metodo di Seyferth-Gilbert (o il metodo di Ohira-Bestmann) o simili. Quando R² o R³ nel composto (F4) contengono un gruppo ammino protetto, il composto F5 può essere preparato mediante la rimozione del gruppo protettivo, cui segue l'alchilazione, l'acilazione, la solfonilazione, o simili (F-5).

[Formula 12]

Metodo F-(b)



in cui R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, e V sono come definiti sopra.

Passaggio F-3 (reazione di scissione ossidativa):

Questo passaggio implica l'agitazione del composto (F1) per da 0,5 h a 48 h in condizioni di raffreddamento o di riscaldamento utilizzando un catalizzatore d'ossidazione e una quantità uguale o una quantità in eccesso di un agente ossidante in un solvente inerte alla reazione per ottenere il composto (F3). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da 0°C a 40°C per da 0,5 a 24 ore. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi possono includere tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, 1,4-diossano, acqua, e loro miscele. Esempi del catalizzatore d'ossidazione includono tetrossido di osmio e tetrossido di osmio microincapsulato. Esempi dell'agente ossidante includono periodato di sodio e periodato di potassio.

Passaggio F-4:

(Nel caso della sintesi dell'alchene)

5 Questo passaggio implica l'agitazione del composto (F3) per da 0,5 a 24 ore in condizioni di raffreddamento o di riscaldamento utilizzando una quantità uguale o una quantità in eccesso di un corrispondente reagente di Wittig, reagente di Horner-Wadsworth-Emmonds, o simili, in presenza di una base in un solvente inerte alla reazione per ottenere il composto (F4). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da -78°C a temperatura ambiente per da 0,5 h a 12 h. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi possono includere etere dietilico, tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, 1,4-diossano, e loro miscele. Esempi della base includono n-butillitio, sec-butillitio, tert-butillitio, diisopropilammide di litio (LDA), bis(trimetilsilil)ammide di litio (LHMDS), idruro di sodio, tert-butossido di potassio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene (DBU), e 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-nonene (DBN).

(Nel caso della sintesi dell'alchino)

15 Questo passaggio implica l'agitazione del composto (F3) per da 0,5 h a 48 h in condizioni di raffreddamento o di riscaldamento utilizzando una quantità uguale o una quantità in eccesso di dimetil diazometilfosfonato (reagente di Seyferth-Gilbert), dimetil (1-diazo-2-ossopropil)fosfonato (reagente di Ohira-Bestmann), o simili, in presenza di una base in un solvente inerte alla reazione per ottenere il composto (F4). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da -78°C a temperatura ambiente per da 0,5 a 24 ore. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi possono includere etere dietilico, tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, 1,4-diossano, metanolo, etanolo, e loro miscele. Esempi della base includono n-butillitio, tert-butossido di potassio, carbonato di sodio, e carbonato di potassio.

25 In alternativa, il composto (F3) può essere agitato per da 0,5 h a 48 h in condizioni di raffreddamento o di riscaldamento utilizzando una quantità uguale o una quantità in eccesso di tetrabromuro di carbonio e trifetilfosfina in un solvente inerte alla reazione per ottenere un intermedio dibromoolefinico e questo intermedio può essere trattato con una quantità in eccesso di una base per ottenere il composto (F4) (metodo di Corey-Fuchs). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da 0°C a temperatura ambiente per da 0,5 a 24 ore. Il solvente utilizzato in questa

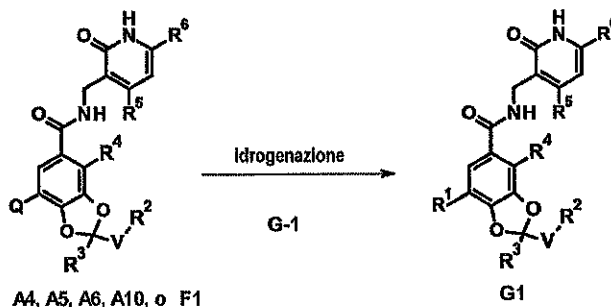
5 reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi includono diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformio, etere dietilico, tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, 1,4-diossano, e loro miscele, per la sintesi di un intermedio dibromoolefinico ed includono etere dietilico, tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, 1,4-diossano, e loro miscele, per il passaggio di trattamento dell'intermedio dibromoolefinico con una base per ottenere il composto F4. Esempi della base utilizzata in questa reazione includono n-butillitio, sec-butillitio, e tert-butillitio.

Il passaggio F-5 può essere realizzato nello stesso modo del passaggio A-5.

10 Il metodo G è un passaggio che implica la dealogenazione del composto (A4), del composto (A5), del composto (A6), del composto (A10) o del composto (F1) (quando il sostituito R^1 è un atomo di cloro, un atomo di bromo, o un gruppo C_2-C_6 alchenile) ottenuti mediante i suddetti metodi attraverso una reazione di idrogenazione o riducendo il doppio legame per preparare il composto (G1).

[Formula 13]

Metodo G



in cui R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , e V sono come definiti sopra, e Q rappresenta un atomo di cloro, un atomo di bromo, o un gruppo C_2-C_6 alchenile.

15 Passaggio G:

Questo passaggio implica l'agitazione del composto (A4), del composto (A5), del composto (A6), del composto (A10) o del composto (F1) (quando il sostituito R^1 è un gruppo C_2-C_6 alchenile) per da 0,5 h a 48 h in atmosfera di idrogeno in condizioni di raffreddamento o di riscaldamento utilizzando un catalizzatore riducente in un solvente inerte

5 alla reazione per ottenere il composto (G1). Questo composto viene preferibilmente ottenuto agitando a da temperatura ambiente a 40°C per da 0,5 a 24 ore. Il solvente utilizzato in questa reazione non è particolarmente limitato finché il solvente è inerte alla reazione. Suoi esempi possono includere tetraidrofurano, 1,2-dimetossietano, 1,4-diossano, acqua, metanolo, etanolo, e loro miscele. Esempi del catalizzatore riducente includono palladio su carbone, nichel Raney, platino su carbonio, ed ossido di platino.

I composti preparati mediante questi metodi possono essere ciascuno isolati e purificati mediante un metodo noto nell'arte, per esempio, estrazione, precipitazione, distillazione, cromatografia, cristallizzazione frazionata, o ricristallizzazione.

10 Quando ciascun composto o intermedio per la preparazione ha un carbonio/i asimmetrico/i, sono presenti enantiomeri. Questi enantiomeri possono essere ciascuno isolati e purificati mediante un metodo comune, quale cristallizzazione frazionata (risoluzione del sale) mediante ricristallizzazione con un sale appropriato o cromatografia su colonna. Esempi di riferimenti per il metodo per risolvere un racemato in enantiomeri includono J. Jacques et al. "Enantiomers, Racemates and Resolution, John Wiley and Sons, Inc."

Esempi

15 Le abbreviazioni negli esempi di riferimento e negli esempi sono le seguenti: Me = metile, tBu = tert-butile e TBDMS = tert-butildimetilsilile.

Esempio di riferimento 1 (passaggio A-1)

Metil 5-bromo-3,4-diidrossi-2-metilbenzoato (A1a: X = Br, R⁴ = Me)

20 Metil 3,4-diidrossi-2-metilbenzoato (43,1 g, 237 mmol) è stato disciolto in acido acetico (250 ml) e diclorometano (250 ml). Alla soluzione, una soluzione di bromo (37,8 g, 237 mmol) in diclorometano (20 ml) è stata aggiunta goccia a goccia nel corso di 15 minuti raffreddando con ghiaccio e la miscela è stata agitata a questa temperatura per 4 ore. Bromo (3,78 g, 23,7 mmol) è stato ulteriormente aggiunto a questa e la miscela è stata agitata per 1,5 ore raffreddando con ghiaccio. Quindi, alla soluzione di reazione sono stati aggiunti acqua e ghiaccio, cui segue estrazione con acetato di etile. La fase organica è stata lavata con una soluzione acquosa di solfito di sodio e con una soluzione salina

satura e quindi concentrata a pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato lavato con diclorometano a dare il composto del titolo (50,4 g, 193 mmol, resa dell'82%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,47 (3H, s), 3,87 (3H, s), 5,61 (1H, s largo), 5,83 (1H, s largo), 7,67 (1H, s), MS (ESI) m/z : 259, 261 (M-H).

5 Esempio di riferimento 2 (Passaggio A-1)

Metil 5-cloro-3,4-diidrossi-2-metilbenzoato (A1b: X = Cl, R⁴ = Me)

Metil 3,4-diidrossi-2-metilbenzoato (12,1 g, 66,2 mmol) è stato disciolto in acetato di etile (265 ml). Alla soluzione è stata aggiunta N-clorosuccinimide (13,3 g, 99,2 mmol) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. Quindi, p-anisolo (7,15 g, 66,2 mmol) è stato aggiunto a questa e la miscela è stata agitata per altri 15 minuti.

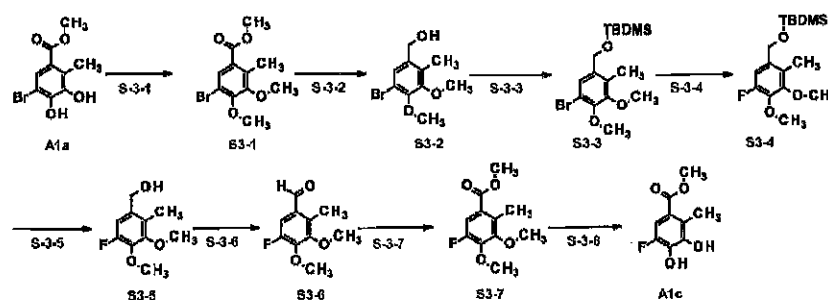
10 La soluzione di reazione è stata lavata con acqua e con una soluzione salina satura, anidrificata su solfato di magnesio e quindi concentrata a pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato lavato con diclorometano a dare il composto del titolo (8,03 g, 37,1 mmol, resa del 56%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,34 (3H, s), 3,76 (3H, s), 7,36 (1H, s), 9,11 (1H, s largo), 9,96 (1H, s largo), MS (ESI) m/z : 215 (M-H).

15 Esempio di riferimento 3

Metil 5-fluoro-3,4-diidrossi-2-metilbenzoato (A1c: X = F, R⁴ = Me)

[Formula 14]



(Passaggio S-3-1)

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

Il composto (A1a) (3,00 g, 11,5 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 1 è stato disciolto in dimetilformammide (10 ml). Alla soluzione, sono stati aggiunti carbonato di potassio (11,1 g, 80,4 mmol) e ioduro di metile (9,79 g, 68,9 mmol) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 24 ore. Alla soluzione di reazione è stato aggiunto acetato di etile e la miscela è stata lavata con acido cloridrico diluito, con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio e con una soluzione salina satura e quindi anidrificata su solfato di sodio. Il solvente è stato separato per distillazione a pressione ridotta e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (esano:acetato di etile = 90:10 → 50:50) a dare il composto del titolo (3,29 g, 11,4 mmol, resa del 99%).

(Passaggio S-3-2)

(5-Bromo-3,4-dimetossi-2-metilfenil)metanolo (S3-2)

Metil 5-bromo-3,4-dimetossi-2-metilbenzoato (1,00 g, 3,46 mmol) sintetizzato nel passaggio S-3-1 è stato disciolto in toluene (20 ml). Dopo raffreddamento della soluzione a -78°C , una soluzione 1,0 mol/l di idruro di diisobutilalluminio in esano (6,65 ml, 6,92 mmol) è stata aggiunta a questo e la miscela è stata agitata a -78°C per 0,5 h. La soluzione di reazione è stata spenta mediante l'aggiunta di una soluzione acquosa salina di Rochelle e la temperatura della soluzione di reazione è stata aumentata a temperatura ambiente. Quindi, il solido depositato è stato rimosso mediante filtrazione. Il filtrato è stato anidrificato su solfato di sodio ed il solvente è stato quindi separato per distillazione a pressione ridotta a dare il composto del titolo (0,903 g, 3,46 mmol, resa del 100%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,67 (1H, t, $J=5,2$ Hz), 2,21 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,62 (2H, d, $J=5,2$ Hz), 7,33 (1H, s).

(Passaggio S-3-3)

(5-Bromo-3,4-dimetossi-2-metilfenil)metossi-tert-butildimetilsilano (S3-3)

(5-Bromo-3,4-dimetossi-2-metilfenil)metanolo (0,903 g, 3,46 mmol) sintetizzato nel passaggio S-3-2 è stato disciolto in diclorometano (10 ml). Alla soluzione, cloruro di t-butildimetilsilile (0,626 g, 4,15 mmol), trietilammina (1,82 g, 18,0 mmol) e 4-dimetilamminopiridina (0,423 g, 3,46 mmol) sono stati aggiunti a temperatura ambiente e la miscela è stata agitata per 2 ore. Alla soluzione di reazione è stato aggiunto acetato di etile e lo strato organico è stato lavato con

acqua, con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio e con una soluzione salina satura e quindi anidrificato su solfato di sodio. Il solvente è stato separato per distillazione a pressione ridotta e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (esano:acetato di etile = 90:10 → 50:50) a dare il composto del titolo (1,22 g, 3,25 mmol, resa del 93%).

5 (Passaggio S-3-4)

Tert-butil-[(5-fluoro-3,4-dimetossi-2-metilfenil)metossi]dimetilsilano (S3-4)

Una soluzione di (5-bromo-3,4-dimetossi-2-metilfenil)metossi-tert-butildimetilsilano (1,22 g, 3,25 mmol) sintetizzato nel passaggio S-3-3 in tetraidrofurano (20 ml) è stata fatta raffreddare a -78°C. Una soluzione 1,6 M di n-butillitio in esano (1,67 ml, 2,66 mmol) è stata aggiunta goccia a goccia a questa e la miscela è stata quindi agitata a questa
10 temperatura per 5 min. Una soluzione di N-fluorobenzensolfonimmide (1,09 g, 3,46 mmol) in tetraidrofurano (10 ml) è stata aggiunta goccia a goccia a questa e la miscela è stata agitata a -78°C per 1 ora. La soluzione di reazione è stata spenta con una soluzione acquosa satura di cloruro d'ammonio e la temperatura della soluzione di reazione è stata aumentata a temperatura ambiente, cui segue estrazione mediante l'aggiunta di acetato di etile. La fase organica è stata lavata con
15 acqua, con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio e con una soluzione salina satura e quindi anidrificata su solfato di sodio. Il solvente è stato separato per distillazione a pressione ridotta e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (esano:acetato di etile = 90:10 → 50:50) a dare il composto del titolo (0,738 g, 2,35 mmol, resa dell'88%).

(Passaggio S-3-5)

(5-Fluoro-3,4-dimetossi-2-metilfenil)metanolo (S3-5)

20 A tert-butil-[(5-fluoro-3,4-dimetossi-2-metilfenil)metossi]dimetilsilano (0,738 g, 2,35 mmol) sintetizzato nel passaggio S-3-4 è stata aggiunta una soluzione di fluoruro di tetrabuttilammonio 1 M in tetraidrofurano (4 ml) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La soluzione di reazione è stata concentrata e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (esano:acetato di etile = 70:30 → 20:80) a dare il composto del titolo (0,340 g, 1,70 mmol, resa del 70%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,70 (1H, s largo), 2,18 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,94 (3H, s) 4,60-4,67 (2H, m), 6,93 (1H, d, J=11,6 Hz).

(Passaggio S-3-6)

5-Fluoro-3,4-dimetossi-2-metilbenzaldeide (S3-6)

5 (5-Fluoro-3,4-dimetossi-2-metilfenil)metanolo (0,340 g, 1,70 mmol) sintetizzato nel passaggio S-3-5 e trietilammina (0,137 g, 1,36 mmol) sono stati disciolti in diclorometano (2 ml). Alla soluzione, dimetilsolfossido (0,4 ml) e SO₃-piridina (0,162 g, 1,02 mmol) sono stati aggiunti raffreddando con ghiaccio. La miscela è stata agitata per 1 ora raffreddando con ghiaccio e quindi agitata ulteriormente a temperatura ambiente per 16 ore. Alla soluzione di reazione è stata aggiunta acqua, cui è seguita l'estrazione con acetato di etile. La fase organica è stata lavata con acqua, con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio e con una soluzione salina satura e quindi anidrificata su solfato di sodio. Il solvente è stato separato per distillazione a pressione ridotta e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (esano:acetato di etile = 75:25 → 50:50) a dare il composto del titolo (0,313 g, 1,57 mmol, resa del 93%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,54 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,07 (3H, s), 7,37 (1H, d, J=11,6 Hz), 10,17 (1H, s).

15 (Passaggio S-3-7)

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

20 5-Fluoro-3,4-dimetossi-2-metilbenzaldeide (0,313 g, 1,57 mmol) sintetizzata nel passaggio S-3-6 è stata disciolta in metanolo anidro (6 ml). Alla soluzione, idrossido di potassio (0,266 g, 4,73 mmol) e iodio (0,521 g, 2,05 mmol) sono stati aggiunti raffreddando con ghiaccio e la miscela è stata agitata per 1,5 ore. Una soluzione acquosa satura di bisolfito di sodio è stata aggiunta a questa fino a che il colore rosso marrone non è scomparso, cui segue estrazione con acetato di etile. La fase organica è stata lavata con acqua, con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio e con una soluzione salina satura e quindi anidrificata su solfato di sodio. Il solvente è stato separato per distillazione a pressione ridotta e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (esano:acetato di etile = 75:25 → 50:50) a dare il composto del titolo (0,325 g, 1,42 mmol, resa del 90%).

25 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,46 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,87 (3H, s) 4,02 (3H, s), 7,46 (1H, d, J=11,9 Hz).

(Passaggio S-3-8)

Metil 5-fluoro-3,4-diidrossi-2-metilbenzoato (composto (A1c): X = F, R⁴ = Me)

5 Metil 5-fluoro-3,4-dimetossi-2-metilbenzoato (0,325 g, 1,42 mmol) sintetizzato nel passaggio S-3-7 è stato disciolto in diclorometano (6 ml). Dopo raffreddamento della soluzione a 78°C, una soluzione 1 M di tribromuro di boro in diclorometano (3,55 ml, 3,55 mmol) è stata aggiunta a questo e la miscela è stata agitata a questa temperatura per 1 ora e quindi agitata a temperatura ambiente per 20 ore. Alla soluzione di reazione è stato aggiunto metanolo e la miscela è stata agitata per approssimativamente un'ora. Quindi, a questa è stata aggiunta acqua, cui segue estrazione con diclorometano. La fase organica è stata lavata con acqua e con una soluzione salina satura e quindi anidrificata su solfato di sodio. Il solvente è stato separato per distillazione a pressione ridotta a dare il composto del titolo (0,265 g, 1,32 mmol, 10 resa del 93%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,48 (3H, s), 3,86 (3H, s), 7,32 (1H, d, J=11,2 Hz).

Esempio di riferimento 4 (passaggio C-1)

Metil 3,4-diidrossi-2,5-dimetilbenzoato (A1d: X = Me, R⁴ = Me)

15 Il composto (A1a) (3,44 g, 13,2 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 1 è stato disciolto in tetraidrofurano (80 ml). Alla soluzione sono stati aggiunti bis(trimetilalluminio)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]ottano (5,40 g, 21,1 mmol), tris(dibenzilidenacetone)dipalladio(0) (0,181, 0,198 mmol) e 2-dicicloesilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenile (0,188 g, 0,395 mmol) e la miscela è stata scaldata a riflusso a 75°C per 3 ore sotto una corrente di azoto. La soluzione di reazione è stata riportata a temperatura ambiente e spenta mediante l'aggiunta di acido cloridrico 1 N. Dopo estrazione con acetato di etile, la fase organica è stata lavata con acqua e con una soluzione salina satura e anidrificata su solfato di sodio. Dopo la concentrazione a pressione ridotta, il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (esano:acetato di etile = 80:20 → 60:40) a dare il composto del titolo (2,23 g, 11,4 mmol, resa dell'86%).

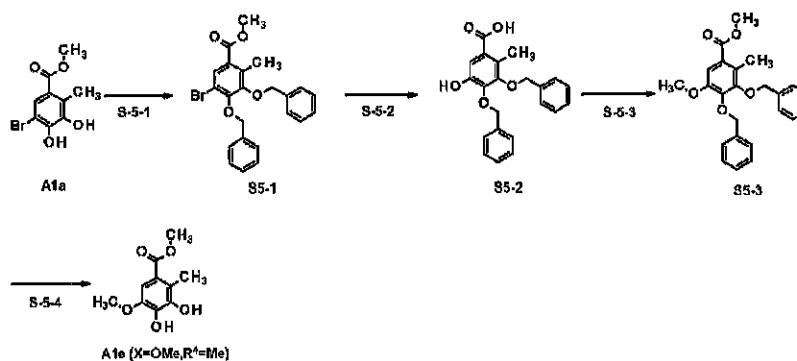
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,24 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,23 (1H, s largo), 5,58 (1H, s largo), 7,39 (1H, s).

25 MS (ESI) m/z: 195 (M-H)⁺.

Esempio di riferimento 5

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

[Formula 15]



5 (Passaggio S-5-1)

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

Il composto del titolo (0,550 g, 1,24 mmol, resa del 64%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio S-3-1 utilizzando il composto (A1a) (0,500 g, 1,92 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 1 e bromuro di benzile (1,31 g, 7,66 mmol).

10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,46 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,97 (2H, s), 5,10 (2H, s), 7,30-7,53 (10H, m), 7,50 (1H, s)
 (Passaggio S-5-2)

Acido 3,4-dibenzilossi-5-idrossi-2-metilbenzoico (S5-2)

15 Metil 3,4-dibenzilossi-5-bromo-2-metilbenzoato (0,150 g, 0,340 mmol) sintetizzato nel passaggio S-5-1 è stato disciolto in un solvente misto di 1,4-diossano:acqua (4:1). Alla soluzione sono stati aggiunti idrossido di potassio (0,095 g, 1,70 mmol), tris(dibenzilidenacetone)dipalladio(0) (0,031 g, 0,034 mmol), e 2-di-tert-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenile (0,028 g, 0,068 mmol) e la miscela è stata agitata a 90°C per 3 ore. La soluzione di reazione è stata neutralizzata, cui segue estrazione con acetato di etile. La fase organica è stata lavata con acqua, con una soluzione

acquosa saturo di bicarbonato di sodio e con una soluzione salina saturo e quindi anidrificata su solfato di sodio. Il solvente è stato separato per distillazione a pressione ridotta a dare il composto del titolo (0,123 g, 0,340 mmol, resa del 100%).

(Passaggio S-5-3)

Metil 3,4-dibenziolossi-5-metossi-2-metilbenzoato (S5-3)

- 5 Il composto del titolo (0,133 g, 0,340 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio S-3-1 utilizzando acido 3,4-dibenziolossi-5-idrossi-2-metilbenzoico (0,123 g, 0,340 mmol) sintetizzato nel passaggio S-5-2.

(Passaggio S-5-4)

Metil 3,4-diidrossi-5-metossi-2-metilbenzoato (composto (A1e): X =OMe, R⁴ = Me)

- 10 Etil 3,4-dibenziolossi-5-metossi-2-metilbenzoato (0,133 g, 0,340 mmol) sintetizzato nel passaggio S-5-3 è stato disciolto in metanolo (2 ml). Alla soluzione è stato aggiunto palladio su carbone al 7,5% e la miscela è stata agitata per 1 ora in atmosfera di idrogeno. Il catalizzatore è stato filtrato e il filtrato è stato quindi concentrato a dare il composto del titolo (0,077 g, 0,340 mmol, resa del 100%).

Esempio di riferimento 6

- 15 Metil 2,5-dicloro-3,4-diidrossibenzoato (composto (E2))

(Passaggio S-6-1)

Acido 2,5-dicloro-3,4-diidrossibenzoico

- 20 Ad una soluzione di acido 3,4-diidrossibenzoico idrato (12,2 g, 70,8 mmol) in acido acetico (45 ml), cloruro di solforile (14,0 ml, 173 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia a 50°C nel corso di 30 minuti e la miscela è stata agitata per altre 17 h. La miscela di reazione è stata fatta raffreddare a 0°C e la materia insolubile è stata quindi raccolta mediante filtrazione, lavata con esano e quindi fatta essiccare a pressione ridotta a temperatura ambiente a dare il composto del titolo (2,68 g, 12,0 mmol, resa del 17%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,37 (1H, s), 9,95 (1H, s largo), 10,42 (1H, s largo).

MS (APCI) m/z: 221 (M-H)⁻.

(Passaggio S-6-2)

Metil 2,5-dicloro-3,4-diidrossibenzoato (composto (E2))

Ad una soluzione di acido 2,5-dicloro-3,4-diidrossibenzoico (2,68 g, 12,0 mmol) sintetizzato nel passaggio S-6-1 in metanolo (30 ml) è stato aggiunto acido solforico (1,40 ml, 26,3 mmol) e la miscela è stata fatta rifluire per 15 ore.

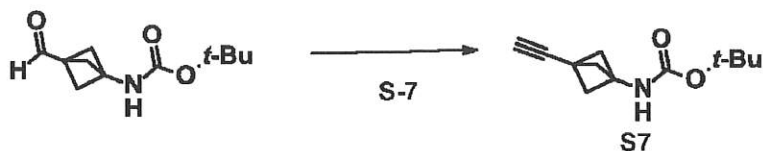
- 5 La soluzione di reazione è stata concentrata a pressione ridotta. Al residuo ottenuto è stato quindi aggiunto acetato di etile e lo strato organico è stato lavato con acqua e con una soluzione salina satura e anidrificato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato concentrato a pressione ridotta a dare il composto del titolo (2,89 g, 11,4 mmol, resa del 95%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,76 (3H, s), 7,37 (1H, s), MS (APCI) m/z : 235 (M-H).

Esempio di riferimento 7

- 10 Tert-butyl N-(1-etinil-3-biciclo[1.1.1]pentanil)carbammato (S7)

[Formula 16]



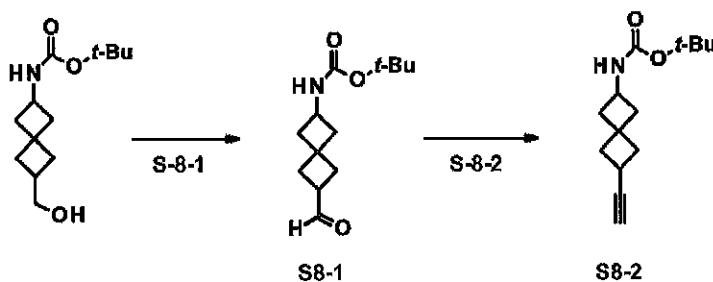
Ad una soluzione di tert-butyl (3-formilbiciclo[1.1.1]pent-1-il)carbammato (0,697 g, 3,30 mmol) in metanolo (20 ml) sono stati aggiunti carbonato di potassio (0,957 g, 6,92 mmol) e 1-diazo-1-dimetossifosforil-propan-2-one (0,520 ml, 3,46 mmol) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. Alla soluzione di reazione è stata aggiunta acqua, cui è seguita estrazione con acetato di etile. La fase organica è stata lavata con una soluzione salina satura e quindi anidrificata su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato separato per distillazione a pressione ridotta e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (esano:acetato di etile = 100:0 \rightarrow 82:18) a dare il composto del titolo (0,564 g, 2,72 mmol, resa dell'82%).

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 2,16 (1H, s), 2,29 (6H, s), 4,95 (1H, s largo).

Esempio di riferimento 8

Tert-butil N-(6-etinilspiro[3.3]eptan-2-il)carbammato (S8-2)

[Formula 17]



(Passaggio S-8-1)

5 Tert-butil N-(6-formilspiro[3.3]eptan-2-il)carbammato (S8-1)

Ad una soluzione di tert-butil N-[6-(idrossimetil)spiro[3.3]eptan-2-il]carbammato (3,10 g, 12,8 mmol) in diclorometano (62 ml) è stato aggiunto un reagente di Dess-Martin (8,17 g, 19,3 mmol) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. Una soluzione acquosa satura di tiosolfato di sodio è stata aggiunta alla soluzione di reazione, cui segue estrazione con acetato di etile. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio e con una soluzione salina satura e quindi anidrificato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato separato per distillazione a pressione ridotta e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (esano:acetato di etile = 80:20) a dare il composto del titolo (2,87 g, 12,0 mmol, resa del 93%).

10

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (9H, s), 1,73-1,90 (2H, m), 2,01-2,15 (1H, m), 2,20-2,36 (4H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 3,03-3,13 (1H, m), 3,92-4,08 (1H, m), 4,59 (1H, s largo), 9,69 (1H, d, J=1,8 Hz).

(Passaggio S-8-2)

Tert-butil N-(6-etinilspiro[3.3]eptan-2-il)carbammato (S8-2)

Il composto del titolo (1,95 g, 8,29 mmol, resa del 71%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione dell'esempio di riferimento 7 utilizzando tert-butil N-(6-formilspiro[3.3]eptan-2-il)carbammato (2,80 g, 11,7 mmol) sintetizzato nel

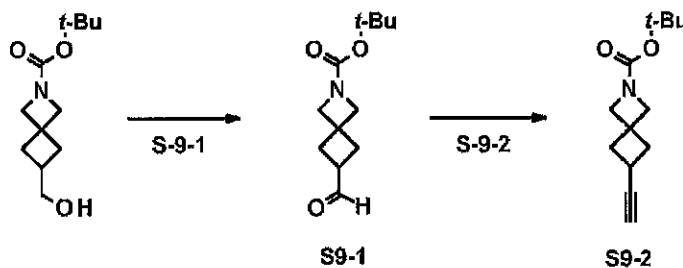
5

passaggio S-8-1.
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (9H, s), 1,77-1,84 (2H, m), 2,08-2,26 (4H, m), 2,34-2,50 (3H, m), 2,84-2,94 (1H, m), 3,93-4,08 (1H, m), 4,58 (1H, s largo).

Esempio di riferimento 9

Tert-butil 6-etinil-2-azaspiro[3.3]eptan-2-carbossilato (S9-2)

[Formula 18]



10

(Passaggio S-9-1)

Tert-butil 6-formil-2-azaspiro[3.3]eptan-2-carbossilato (S9-1)

Il composto del titolo (1,60 g, 7,10 mmol, resa del 90%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio S-8-1 utilizzando tert-butil 6-(idrossimetil)-2-azaspiro[3.3]eptan-2-carbossilato (1,80 g, 7,92 mmol). Il

15

prodotto grezzo ottenuto è stato sottoposto al passaggio successivo senza essere purificato.



(Passaggio S-9-2)

Tert-butil 6-etinil-2-azaspiro[3.3]eptan-2-carbossilato (S9-2)

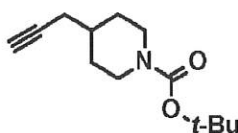
5 Il composto del titolo (0,95 g, 4,29 mmol, resa del 60%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio S-7 utilizzando tert-butil 6-formil-2-azaspiro[3.3]eptan-2-carbossilato (1,60 g, 7,11 mmol) sintetizzato nel passaggio S-9-1.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,43 (9H, s), 2,15 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 2,23-2,33 (2H, m), 2,45-2,55 (2H, m), 2,82-2,93 (1H, m), 3,85-3,95 (4H, m).

Esempio di riferimento 10

Tert-butil 4-prop-2-inilpiperidin-1-carbossilato (S10)

[Formula 19]



S10

10

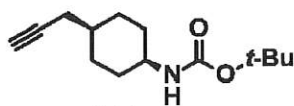
Il composto del titolo (3,24 g, 14,5 mmol, resa del 77%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione dell'esempio di riferimento 7 utilizzando tert-butil 4-(2-ossoetil)piperidin-1-carbossilato (4,30 g, 18,9 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,12-1,31 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,56-1,70 (1H, m), 1,72-1,81 (2H, m), 1,99 (1H, t, $J=2,6$ Hz), 2,15 (2H, dd, $J=6,7, 2,6$ Hz), 2,61-2,78 (2H, m), 3,98-4,27 (2H, m).

15 Esempio di riferimento 11

Tert-butil N-(cis-4-prop-2-inilcicloesil)carbammato (S11)

[Formula 20]



S11

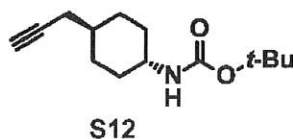
Il composto del titolo (1,20 g, 5,05 mmol, resa del 55%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione dell'esempio di riferimento 7 utilizzando tert-butil N-[cis-4-(2-ossoetil)cicloesil]carbammato (2,20 g, 9,12 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,23-1,35 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,53-1,73 (7H, m), 1,98 (1H, t, $J=2,6$ Hz), 2,14 (2H, dd, $J=6,7, 2,6$ Hz), 3,67-3,82 (1H, m), 4,64 (1H, s largo).

5 Esempio di riferimento 12

Tert-butil N-(trans-4-prop-2-ynilcicloesil)carbammato (S12)

[Formula 21]



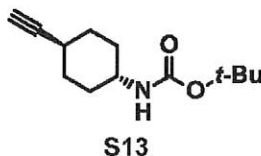
Il composto del titolo (1,14 g, 4,78 mmol, resa del 66%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione dell'esempio di riferimento 7 utilizzando tert-butil N-[trans-4-(2-ossoetil)cicloesil]carbammato (1,74 g, 7,22 mmol).

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,03-1,20 (4H, m), 1,44 (9H, s), 1,84-1,92 (2H, m), 1,97 (1H, t, $J=2,6$ Hz), 1,99-2,05 (2H, m), 2,10 (2H, dd, $J=6,7, 2,6$ Hz), 3,30-3,46 (1H, m), 4,37 (1H, s largo).

Esempio di riferimento 13

Tert-butil N-(trans-4-etinilcicloesil)carbammato (S13)

[Formula 22]



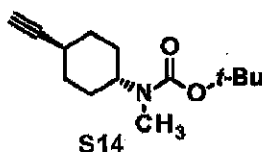
15 Il composto del titolo (0,639 g, 2,86 mmol, resa del 77%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione dell'esempio di riferimento 7 utilizzando tert-butil N-(trans-4-formilcicloesil)carbammato (0,839 g, 3,69 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,04-1,17 (2H, m), 1,42-1,55 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,94-2,05 (4H, m), 2,04 (1H, d, J=2,5 Hz), 2,16-2,25 (1H, m), 3,34-3,50 (1H, m), 4,29-4,43 (1H, s largo).

Esempio di riferimento 14

Tert-butil N-(trans-4-etinilcicloesil)-N-metilcarbammati (S14)

[Formula 23]



5

Il composto del titolo (2,50 g, 10,5 mmol, resa del 69%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione dell'esempio di riferimento 7 utilizzando tert-butil N-(trans-4-formilcicloesil)-N-metilcarbammati (3,70 g, 15,3 mmol) sintetizzato secondo il metodo descritto in WO2003053933.

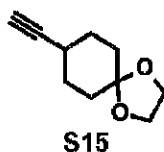
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,33-1,60 (4H, m), 1,46 (9H, s), 1,65-1,75 (2H, m), 2,01-2,20 (3H, m), 2,05 (1H, d, J=2,5 Hz), 2,70 (3H, s largo), 3,67-4,13 (1H, m largo).

10

Esempio di riferimento 15

8-Etinil-1,4-diossapiro[4.5]decano (S15)

[Formula 24]



Il composto del titolo (1,69 g, 10,1 mmol, resa dell'82%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione dell'esempio di riferimento 7 utilizzando 1,4-diossapiro[4.5]decan-8-carbaldeide (2,11 g, 12,4 mmol) sintetizzata secondo il metodo descritto in WO2010132247.

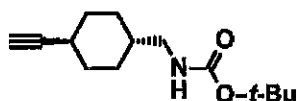
15

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

Esempio di riferimento 16

Tert-butil N-[(4-etinilcicloesil)metil]carbammato (S16)

[Formula 25]



S16

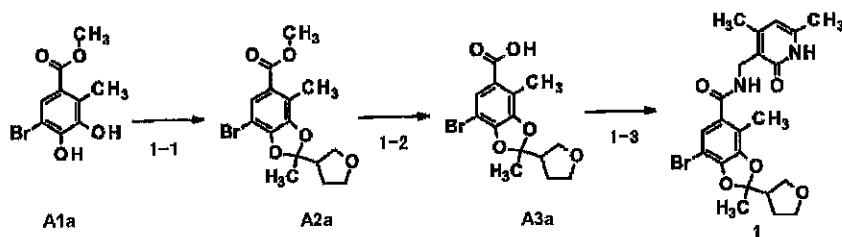
Il composto del titolo (1,97 g, 8,30 mmol, resa dell'86%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione dell'esempio di riferimento 7 utilizzando tert-butil N-[(4-formilcicloesil)metil]carbammato (2,34 g, 9,70 mmol) sintetizzato secondo il metodo descritto in WO2007103295.

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

Esempio 1

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(tetraidrofuran-3-il)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (1)

[Formula 26]



15

(Passaggio 1-1)

Metil 7-bromo-2,4-dimetil-2-(tetraidrofuran-3-il)-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (A2a)

Ad una soluzione del composto (A1a) (1,00 g, 3,83 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 1 in toluene (15 ml), sono stati aggiunti trirutenio(0) dodecacarbonile (0,122 g, 0,192 mmol) e trifenilfosfina (0,101 g, 0,383 mmol) e la miscela è stata agitata per un certo tempo a 120°C in atmosfera di azoto. Quindi, una soluzione di 3-etiniltetraidrofurano (1,11 g, 11,5 mmol) in toluene è stata aggiunta (5 ml) goccia a goccia a questa e la miscela è stata agitata ulteriormente a 120°C per 2 ore. Dopo il completamento della reazione, il solvente è stato separato per distillazione a pressione ridotta e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (esano:acetato di etile = 95:5 → 70:30) a dare il composto del titolo (1,13 g, 3,16 mmol, resa dell'83%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,70 (3H, s), 1,89-2,00 (1H, m), 2,02-2,13 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,85-2,94 (1H, m), 3,73-3,83 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,87-3,96 (2H, m), 7,69 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 357, 359 (M+H)⁺.

(Passaggi 1-2)

Acido 7-bromo-2,4-dimetil-2-(tetraidrofuran-3-il)-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (A3a)

Al composto (A2a) (1,13 g, 3,16 mmol) sintetizzato nel passaggio 1-1 sono stati aggiunti tetraidrofurano (6 ml) e metanolo (3 ml), inoltre è stata aggiunta una soluzione acquosa di idrossido di sodio 2 M (3,16 ml, 6,32 mmol) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. Dopo il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata neutralizzata mediante l'aggiunta di acido cloridrico 2 M (3,16 ml, 6,32 mmol), cui segue estrazione mediante l'aggiunta di diclorometano. Lo strato organico ottenuto è stato concentrato a pressione ridotta a dare il composto del titolo (1,05 g, 3,07 mmol, resa del 97%).

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

(Passaggio 1-3)

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-ossolo-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(tetraidrofuran-3-il)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (1)

Ad una soluzione del composto (A3a) (1,05 g, 3,07 mmol) sintetizzato nel passaggio 1-2 in dimetilformamide (10 ml) sono stati aggiunti 3-(amminometil)-4,6-dimetil-1H-piridin-2-one cloridrato (0,868 g, 4,60 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilamminopropil)carbodiimide cloridrato (0,882 g, 4,60 mmol) e 1-idrossi-7-azabenzotriazolo (0,627 g, 4,60 mmol) e la miscela è stata agitata a 100°C per 1,5 ore in atmosfera di azoto. Dopo il completamento della reazione, alla soluzione di reazione è stata aggiunta acqua ed il solido depositato è stato raccolto mediante filtrazione e disciolto ancora in diclorometano. Quindi, la soluzione è stata purificata mediante cromatografia su colonna di gel di silice (esano:acetato di etile = 2:98 → 0:100, e diclorometano:metanolo = 100:0 → 90:10) a dare il composto del titolo (0,863 g, 1,81 mmol, resa del 59%).

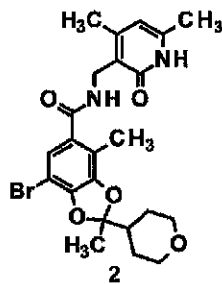
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,63 (3H, s), 1,72-1,83 (1H, m), 1,93-2,04 (1H, m), 2,10 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,88-2,97 (1H, m), 3,55-3,68 (2H, m), 3,71-3,83 (2H, m), 4,21 (2H, d, J=4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,97 (1H, s), 8,16 (1H, t, J=4,9 Hz), 11,49 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 477, 479 (M+H)⁺.

Esempio 2

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(tetraidropiran-4-il)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (2)

[Formula 27]



(Passaggio 2-1)

Metil 7-bromo-2,4-dimetil-2-(tetraidropiran-4-il)-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (A2b)

Il composto del titolo (0,861 g, 2,32 mmol, resa del 61%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-1 utilizzando il composto (A1a) (1,00 g, 3,83 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 1 e 4-etiniltetraidro-2H-pirano (1,27 g, 11,5 mmol).

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

(Passaggio 2-2)

Acido 7-bromo-2,4-dimetil-2-(tetraidropiran-4-il)-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (A3b)

Il composto del titolo (0,796 g, 2,23 mmol, resa del 96%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando il composto (A2b) (0,861 g, 2,32 mmol) sintetizzato nel passaggio 2-1.

MS (ESI) m/z: 355, 357 (M-H)⁻.

(Passaggio 2-3)

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(tetraidropiran-4-il)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (2)

Il composto del titolo (0,556 g, 1,13 mmol, resa del 51%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando il composto (A3b) (0,796 g, 2,23 mmol) sintetizzato nel passaggio 2-2.

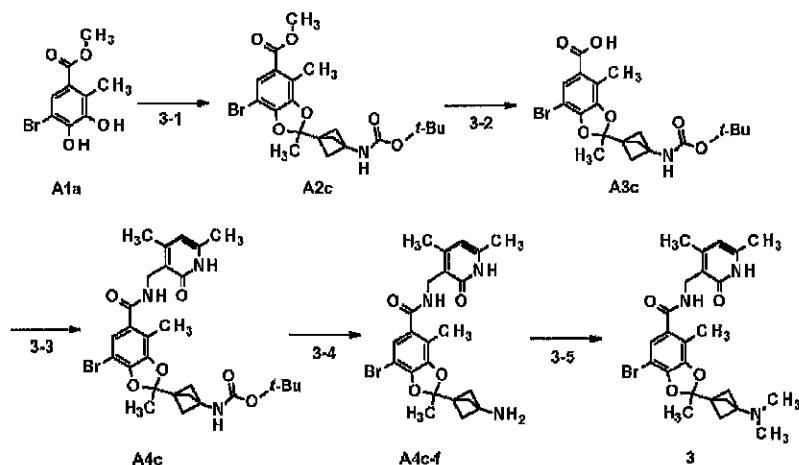
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,34-1,44 (2H, m), 1,57-1,66 (2H, m), 1,62 (3H, s), 2,11 (6H, s), 2,14-2,19 (4H, m), 3,24-3,32 (2H, m), 3,88 (2H, m), 4,21 (2H, d, J=5,0 Hz), 5,85 (1H, s), 6,95 (1H, s), 8,14 (1H, t, J=5,0 Hz), 11,49 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 491, 493 (M+H)⁺.

Esempio 3

7-Bromo-2-[3-(dimetilammino)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (3)

[Formula 28]



(Passaggio 3-1)

Metil 7-bromo-2-[3-(tert-butossicarbonilammino)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (A2c)

5 Il composto del titolo (0,495 g, 1,06 mmol, resa del 61%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-1 utilizzando il composto (A1a) (0,450 g, 1,72 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 1 ed il composto (S7) (0,536 g, 2,59 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 7.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (9H, s), 1,72 (3H, s), 1,95-2,15 (6H, m), 2,37 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,96 (1H, s largo), 7,67 (1H, s).

10 (Passaggio 3-2)

Acido 7-bromo-2-[3-(tert-butossicarbonilammino)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (A3c)

Il composto del titolo (0,467 g, 1,03 mmol, resa del 98%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando il composto (A2c) (0,495 g, 1,06 mmol) sintetizzato nel passaggio 3-1.

(Passaggio 3-3)

Tert-butil N-[1-[7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1H-piridin-3-il)metilcarbamoi]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]carbammato (A4c)

5 Il composto del titolo (0,572 g, 0,973 mmol, resa del 94%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando il composto (A3c) (0,469 g, 1,03 mmol) sintetizzato nel passaggio 3-2.

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

MS (APCI) m/z: 588, 590 (M+H)⁺.

(Passaggio 3-4)

10 2-(3-Ammino-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (A4c-f)

15 Il composto (A4c) (0,572 g, 0,973 mmol) sintetizzato nel passaggio 3-3 è stato disciolto in metanolo (2 ml). Alla soluzione è stata aggiunta una soluzione 4 M di acido cloridrico in 1,4-diossano (2,07 ml, 8,23 mmol) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1,5 ore. Dopo il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata neutralizzata mediante l'aggiunta di una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio, cui segue estrazione utilizzando metanolo al 20% in cloroformio. La fase organica è stata lavata con una soluzione salina satura, anidrificata su solfato di sodio e quindi concentrata a pressione ridotta a dare il composto del titolo (0,404 g, 0,827 mmol, resa dell'85%).

(Passaggio 3-5)

20 7-Bromo-2-[3-(dimetilammino)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (3)

25 Il composto (A4c-f) (0,404 g, 0,827 mmol) sintetizzato nel passaggio 3-4 è stato disciolto in metanolo (7,5 ml). Alla soluzione è stata aggiunta una soluzione acquosa di formaldeide al 37% (0,141 g, 1,74 mmol) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 10 minuti. Quindi, triacetossiboroidruro di sodio (0,923 g, 4,14 mmol) è stato aggiunto a questa e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore. Dopo il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata neutralizzata con una soluzione acquosa di idrossido di sodio 1 M, cui segue estrazione utilizzando

metanolo al 20% in cloroformio. La fase organica è stata lavata con una soluzione salina satura, anidrificata su solfato di sodio e quindi concentrata a pressione ridotta e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice basica (acetato di etile:metanolo = 100:0 → 96:4) a dare il composto del titolo (0,309 g, 0,597 mmol, resa del 72%).

5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,65 (6H, s), 1,67 (3H, s), 2,07 (6H, s), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 4,21 (2H, d, J=4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,15 (1H, t, J=4,9 Hz), 11,49 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 516, 518 (M+H)⁺.

Esempio 4

10 7-Bromo-2-[2-(dimetilammino)spiro[3.3]eptan-6-il]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (4)

(Passaggio 4-1)

Metil 7-bromo-2-[2-(tert-butossicarbonilammino)spiro[3.3]eptan-6-il]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (A2d)

15 Il composto del titolo (0,657 g, 1,32 mmol, resa dell'86%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-1 utilizzando il composto (A1a) (0,400 g, 1,53 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 1 ed il composto (S8-2) (0,541 g, 2,59 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 8.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,42 (9H, s), 1,56 (3H, s), 1,71-1,84 (2H, m), 1,95-2,09 (3H, m), 2,10-2,15 (1H, m), 2,30-2,39 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,42-2,51 (1H, m), 2,69-2,78 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,91-4,02 (1H, m), 4,52-4,65 (1H, m), 7,66 (1H, s largo).

20 (Passaggio 4-2)

Acido 7-bromo-2-[2-(tert-butossicarbonilammino)spiro[3.3]eptan-6-il]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (A3d)

Il composto del titolo (0,603 g, 1,25 mmol, resa del 95%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando il composto (A2d) (0,657 g, 1,32 mmol) sintetizzato nel passaggio 4-1.

25 (Passaggio 4-3)

Tert-butil N-[6-[7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]spiro[3.3]eptan-2-il]carbammato (A4d)

Il composto del titolo (0,519 g, 0,842 mmol, resa del 67%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando il composto (A3d) (0,603 g, 1,25 mmol) sintetizzato nel passaggio 4-2.

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,42 (9H, s), 1,53 (3H, s), 1,70-1,84 (2H, m), 1,92-2,14 (4H, m), 2,22 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,30-2,36 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,40-2,49 (1H, m), 2,66-2,76 (1H, m), 3,89-4,05 (1H, m), 4,50 (2H, d, $J=5,5$ Hz), 4,54-4,64 (1H, m), 5,96 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,22 (1H, s largo).

MS (APCI) m/z : 616, 618 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Passaggio 4-4)

10 2-(2-Amminospiro[3.3]eptan-6-il)-7-bromo-N-[4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (A4d-f)

Il composto del titolo (0,435 g, 0,842 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando il composto (A4d) (0,519 g, 0,842 mmol) sintetizzato nel passaggio 4-3.

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

15 (Passaggio 4-5)

7-Bromo-2-[2-(dimetilammino)spiro[3.3]eptan-6-il]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (4)

Il composto del titolo (0,353 g, 0,648 mmol, resa del 77%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando il composto (A4d-f) (0,435 g, 0,842 mmol) sintetizzato nel passaggio 4-4.

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,53 (3H, s), 1,58-1,78 (2H, m), 1,79-2,01 (9H, m), 2,01-2,08 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,30-2,44 (1H, m), 2,71-2,83 (1H, m), 4,21 (2H, d, $J=4,3$ Hz), 5,85 (1H, s), 6,93 (1H, s), 8,15 (1H, t, $J=4,3$ Hz), 11,48 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 544, 546 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Esempio 5

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-(2-etil-2-azaspiro[3.3]eptan-6-il)-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (5)

(Passaggio 5-1)

Tert-butil 6-(7-bromo-5-metossicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il)-2-azaspiro[3.3]eptan-2-carbossilato (A2e)

5 Il composto del titolo (0,727 g, 1,51 mmol, resa del 98%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-1 utilizzando il composto (A1a) (0,400 g, 1,53 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 1 ed il composto (S9-2) (0,407 g, 1,84 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 9.

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

10 (Passaggio 5-2)

Acido 7-bromo-2-(2-tert-butossicarbonil-2-azaspiro[3.3]eptan-6-il)-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (A3e)

Il composto del titolo (0,706 g, 1,51 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando il composto (A2e) (0,727 g, 1,51 mmol) sintetizzato nel passaggio 5-1.

(Passaggio 5-3)

15 Tert-butil 6-[7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]-2-azaspiro[3.3]eptan-2-carbossilato (A4e)

Il composto del titolo (0,723 g, 1,20 mmol, resa dell'80%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando il composto (A3e) (0,706 g, 1,51 mmol) sintetizzato nel passaggio 5-2.

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

(Passaggio 5-4)

2-(2-Azaspiro[3.3]eptan-6-il)-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (A4e-f)

Il composto del titolo (0,603 g, 1,20 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando il composto (A4e) (0,723 g, 1,20 mmol) sintetizzato nel passaggio 5-3.

MS (APCI) m/z: 502,504 (M+H)⁺.

(Passaggio 5-5)

- 5 7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-(2-etil-2-azaspiro[3.3]eptan-6-il)-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (5)

Il composto del titolo (0,202 g, 0,380 mmol, resa del 32%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando il composto (A4e-f) (0,603 g, 1,20 mmol) sintetizzato nel passaggio 5-4 ed acetaldeide (0,793 g, 18,0 mmol).

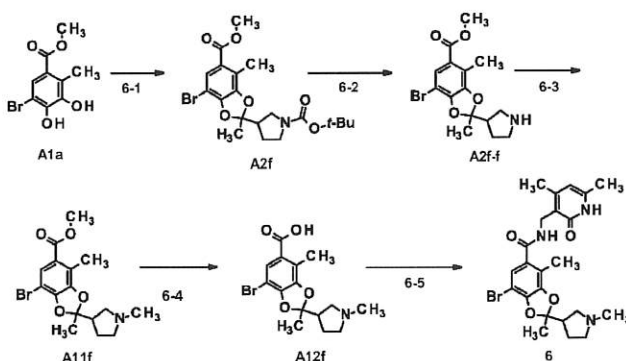
- 10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,11-1,21 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,75-1,90 (5H, m), 2,02-2,09 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,13 (6H, s), 2,16 (3H, s), 4,21 (2H, d, J=4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,14 (1H, t, J=4,9 Hz), 11,48 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 530, 532 (M+H)⁺.

Esempio 6

- 15 7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(1-metilpirrolidin-3-il)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (6)

[Formula 29]



(Passaggio 6-1)

Tert-butil 3-(7-bromo-5-metossicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il)pirrolidin-1-carbossilato (A2f)

Il composto del titolo (2,11 g, 4,62 mmol, resa del 54%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-1 utilizzando il composto (A1a) (2,22 g, 8,50 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 1 e tert-butil 3-etinilpirrolidin-1-carbossilato (2,48 g, 12,7 mmol) sintetizzato secondo il metodo descritto in WO2010060952.

(Passaggio 6-2)

Metil 7-bromo-2,4-dimetil-2-pirrolidin-3-il-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (A2f-f)

Il composto del titolo (1,38 g, 3,87 mmol, resa dell'84%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando il composto (A2f) (2,11 g, 4,62 mmol) sintetizzato nel passaggio 6-1.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,68 (3H, s), 1,72-1,75 (1H, m), 1,90-1,99 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,68-2,76 (1H, m), 2,85-3,10 (4H, m), 3,71 (1H, s), 3,85 (3H, s), 7,68 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 356, 358 (M+H)⁺.

(Passaggio 6-3)

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

Il composto del titolo (0,250 g, 0,675 mmol, resa del 60%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando il composto (A2f-f) (0,400 g, 1,12 mmol) sintetizzato nel passaggio 6-2.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,66 (3H, s), 1,78-1,85 (1H, m), 1,98-2,05 (1H, m), 2,33-2,40 (2H, m), 2,35 (6H, s), 2,38 (3H, s), 2,72-2,78 (1H, m), 2,84-2,91 (2H, m), 3,85 (3H, s), 7,68 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 370, 372 (M+H)⁺.

(Passaggio 6-4)

Acido 7-bromo-2,4-dimetil-2-(1-metilpirrolidin-3-il)-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (A12f)

Il composto (A11f) (245 mg, 0,662 mmol) sintetizzato nel passaggio 6-3 è stato disciolto in metanolo (2,5 ml) e tetraidrofurano (5 ml). Alla soluzione, una soluzione acquosa di idrossido di sodio 1 M (1,70 ml 1,70 mmol) è stata aggiunta raffreddando con ghiaccio e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 7 ore. Dopo il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata neutralizzata con acido cloridrico 1 M ed il solvente è stato concentrato a

pressione ridotta per ottenere acido 7-bromo-2,4-dimetil-2-(1-metilpirrolidin-3-il)-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (0,197 g, 0,552 mmol, resa dell'83%).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,68 (3H, s), 2,04-2,13 (1H, m), 2,21-2,32 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,81 (3H, s), 3,35-3,12 (4H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 7,30 (1H, s).

5 MS (ESI) m/z: 356, 358 (M+H)⁺.

(Passaggio 6-5)

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(1-metilpirrolidin-3-il)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (6)

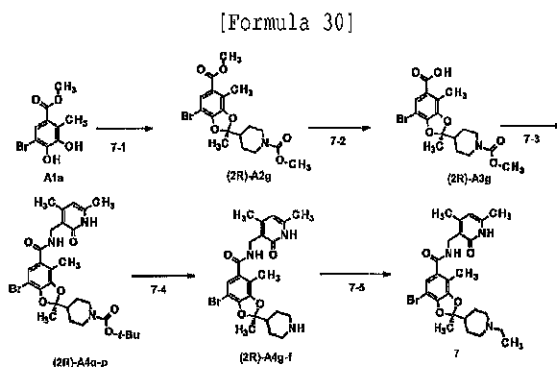
10 Il composto del titolo (0,078 g, 0,159 mmol, resa del 29%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando il composto (A12f) (0,196 g, 0,550 mmol) sintetizzato nel passaggio 6-4.

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

MS (ESI) m/z: 490, 492 (M+H)⁺.

15 Esempio 7

(2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-(1-etil-4-piperidil)-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (7)



(Passaggio 7-1)

Tert-butil 4-[(2R)-7-bromo-5-metossicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]piperidin-1-carbossilato ((2R)-A2 g)

Un racemato del composto del titolo (4,76 g, 10,1 mmol, resa del 35%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-1 utilizzando il composto (A1a) (7,50 g, 28,7 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 1 e tert-butil 4-etinilpiperidin-1-carbossilato (9,02 g, 43,1 mmol) sintetizzato secondo il metodo descritto in WO2008156739.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,34-1,49 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,64 (3H, s), 1,77-1,86 (2H, m), 1,96-2,05 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,61-2,71 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,05-4,35 (2H, m), 7,67 (1H, s).

Questo composto è stato risolto in ciascun enantiomero nelle seguenti condizioni:

colonna: Daicel CHIRALCEL OZ-H con diametro interno pari a 4,6 mm x 250 mm di lunghezza

solvente di eluizione: acetonitrile al 100%

velocità di flusso: 1,00 ml/min

temperatura: 25°C

primo picco: 5,7 min (rotazione specifica $[\alpha]_D^{20} = -4,0$ (C = 1,0, cloroformio))

secondo picco: 6,9 min (rotazione specifica $[\alpha]_D^{20} = +3,6$ (C = 1,0, cloroformio))

I seguenti passaggi sono stati condotti utilizzando il composto ((2R)-A2g) del secondo picco che è stato separato utilizzando una colonna preparativa chirale e identificato come forma R.

(Passaggio 7-2)

Acido (2R)-7-bromo-2-(1-tert-butossicarbonil-4-piperidil)-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico ((2R)-A3g)

Il composto del titolo (9,41 g, 20,6 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando il composto ((2R)-A2 g) (9,70 g, 20,6 mmol) sintetizzato nel passaggio 7-1.

(Passaggio 7-3)

Tert-butil 4-[(2R)-7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]piperidin-1-carbossilato ((2R)-A4g-p)

Il composto del titolo (10,8 g, 18,3 mmol, resa dell'89%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando il composto ((2R)-A3g) (9,41 g, 20,6 mmol) sintetizzato nel passaggio 7-2.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,30-1,45 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,62 (3H, s), 1,76-1,86 (2H, m), 1,94-2,02 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,60-2,71 (2H, m), 4,19 (2H, m), 4,50 (2H, d, J=6,1 Hz), 5,97 (1H, s), 7,01 (1H, s), 7,23-7,27 (1H, m), 12,24 (1H, s largo).

MS (APCI) m/z: 590, 592 (M+H)⁺.

(Passaggio 7-4)

(2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(4-piperidil)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide ((2R)-A4g-f)

10 Il composto del titolo (8,96 g, 18,3 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando il composto ((2R)-A4g-p) (10,8 g, 18,3 mmol) sintetizzato nel passaggio 7-3.

MS (APCI) m/z: 490,492 (M+H)⁺.

(Passaggio 7-5)

15 (2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-(1-etil-4-piperidil)-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (7)

Il composto del titolo (5,40 g, 10,4 mmol, resa del 57%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando il composto ((2R)-A4g-f) (8,96 g, 18,3 mmol) sintetizzato nel passaggio 7-4 ed acetaldeide (12,1 g, 274 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,96 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,30-1,40 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,65-1,73 (2H, m), 1,73-1,88 (3H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,27 (2H, 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, s).

MS (APCI) m/z: 518,520 (M+H)⁺.

Esempio 8

25 (2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(1-metil-4-piperidil)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (8)

Il composto del titolo (0,271 g, 0,537 mmol, resa dell'88%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione di metilazione come nel passaggio 3-5 utilizzando il composto ((2R)-A4g-f) (0,300 g, 0,612 mmol) sintetizzato nel passaggio 7-4.

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

MS (APCI) m/z: 504, 506 (M+H)⁺.

Esempio 9

(2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(1-propil-4-piperidil)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (9)

Il composto del titolo (0,136 g, 0,255 mmol, resa del 42%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione di propilazione come nel passaggio 3-5 utilizzando il composto ((2R)-A4g-f) (0,301 g, 0,614 mmol) sintetizzato nel passaggio 7-4 e propionaldeide (0,535 g, 9,20 mmol).

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

MS (APCI) m/z: 532,534 (M+H)⁺.

Esempio 10

(2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1H-piridin-3-il)metil]-2-[1-(2-metossietil)-4-piperidil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (10)

Ad una soluzione del composto ((2R)-A4g-f) (0,300 g, 0,612 mmol) sintetizzato nel passaggio 7-4 in dimetilformammide (10 ml) sono stati aggiunti N,N-diisopropiletilammina (0,131 g, 1,01 mmol) e 2-bromoetilmetilere (0,141 g, 1,01 mmol) e la miscela è stata agitata a 45°C per 8 ore. Dopo il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata concentrata e il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice basica (acetato di etile:metanolo = 100:0 → 93:7) a dare il composto del titolo (0,200 g, 0,364 mmol, resa del 60%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,28-1,41 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,62-1,71 (2H, m), 1,78-1,93 (3H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,41 (2H, t, J=6,0 Hz), 2,86-2,94 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,39 (2H, t, J=6,0 Hz), 4,21 (2H, d, J=4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,14 (1H, t, J=4,9 Hz), 11,48 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 548, 550 (M+H)⁺.

5 Esempio 11

(2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-(1-etilsolfonil-4-piperidil)-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (11)

10 Il composto ((2R)-A4g-f) (0,390 g, 0,795 mmol) sintetizzato nel passaggio 7-4 è stato disciolto in diclorometano (5 ml). Alla soluzione è stata aggiunta trietilammina (0,131 g, 1,29 mmol), quindi etansolfonilcloruro (0,123 g, 0,954 mmol) è stato aggiunto raffreddando con ghiaccio e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 4 ore. Dopo il completamento della reazione, alla soluzione di reazione è stata aggiunta acqua, cui è seguita l'estrazione con cloroformio. L'estratto è stato concentrato. La fase organica è stata lavata con una soluzione salina satura, anidrificata su solfato di sodio e quindi concentrata a pressione ridotta e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (cloroformio:metanolo = 100:0 → 96:4) a dare il composto del titolo (0,367 g, 0,631 mmol, resa del 79%).

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,19 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,28-1,40 (2H, m), 1,63 (3H, s), 1,80-1,88 (2H, m), 2,02-2,10 (1H, m), 2,11 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,73-2,82 (2H, m), 3,02 (2H, 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)⁺.

Esempio 12

20 (2R)-7-bromo-2-(1-etil-4-piperidil)-2,4-dimetil-N-[(6-metil-2-osso-4-propil-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (12)

(Passaggio 12-1)

Tert-butil 4-[(2R)-7-bromo-2,4-dimetil-5-[(6-metil-2-osso-4-propil-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-1,3-benzodiossol-2-il]piperidin-1-carbossilato ((2R)-A4h)

Il composto del titolo (1,83 g, 2,95 mmol, resa del 67%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando il composto ((2R)-A3g) (2,00 g, 4,38 mmol) sintetizzato nel passaggio 7-2 e 3-(amminometil)-6-metil-4-propil-1H-piridin-2-one (0,869 g, 4,82 mmol) sintetizzato secondo il metodo descritto in WO2011140324.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,99 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,33-1,43 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,58-1,69 (5H, m), 1,76-1,84 (2H, m), 1,93-2,02 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,66 (4H, m), 4,21 (2H, s largo), 4,51 (2H, d, J=5,5 Hz), 5,96 (1H, s), 7,00 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 618, 620 (M+H)⁺.

(Passaggio 12-2)

(2R)-7-bromo-2,4-dimetil-N-[(6-metil-2-osso-4-propil-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-(4-piperidil)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide ((2R)-A4h-f)

Il composto del titolo (1,53 g, 2,95 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando il composto ((2R)-A4h) (1,83 g, 2,95 mmol) sintetizzato nel passaggio 12-1.

MS (APCI) m/z: 518, 520 (M+H)⁺.

(Passaggio 12-3)

(2R)-7-bromo-2-(1-etil-4-piperidil)-2,4-dimetil-N-[(6-metil-2-osso-4-propil-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (12)

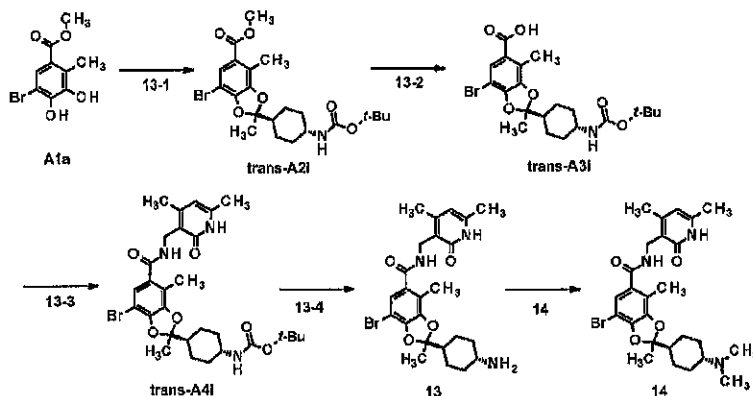
Il composto del titolo (0,387 g, 0,707 mmol, resa del 37%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando il composto ((2R)-A4h-f) (1,00 g, 1,93 mmol) sintetizzato nel passaggio 12-2 ed acetaldeide (1,28 g, 28,9 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,91 (3H, t, J=7,6 Hz), 0,96 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,29-1,40 (2H, m), 1,46-1,56 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,65-1,73 (2H, m), 1,74-1,88 (3H, m), 2,10 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,27 (2H, 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).

MS (APCI) m/z: 546, 548 (M+H)⁺.

Esempi 13 e 14

[Formula 31]



Esempio 13

5 2-(Trans-4-amminocicloesil)-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (13)
(Passaggio 13-1)

Metil 7-bromo-2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (trans-A2i)

10 Il composto del titolo (38,9 g, 80,3 mmol, resa dell'89%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-1 utilizzando il composto (A1a) (23,5 g, 90,0 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 1, il composto (S13) (9,02 g, 43,1 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 13, trirutenio(0) dodecacarbonile (1,44 g, 2,25 mmol) e 5-(di-tert-butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazolo (3,42 g, 6,75 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,04-1,15 (2H, m), 1,25-1,38 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,63 (3H, s), 1,79-1,87 (1H, m), 1,91-1,99 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,38 (3H, s), 3,31-3,46 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,37 (1H, s largo), 7,67 (1H, s).

15 (Passaggio 13-2)

Acido 7-bromo-2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (trans-A3i)

Il composto del titolo (22,8 g, 48,5 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando il composto (trans-A2i) (23,5 g, 48,5 mmol) sintetizzato nel passaggio 13-1.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,04-1,16 (2H, m), 1,25-1,38 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,64 (3H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 1,92-2,00 (2H, m), 2,06-2,16 (2H, m), 2,41 (3H, s), 3,35-3,48 (1H, m), 4,40 (1H, s largo), 7,80 (1H, s).

5 MS (ESI) m/z: 468, 470 (M-H)⁻.

(Passaggio 13-3)

Tert-butil N-[trans-4-[7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]carbammato (trans-A4i)

10 Il composto del titolo (26,8 g, 44,3 mmol, resa del 91%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando il composto (trans-A3i) (22,8 g, 48,5 mmol) sintetizzato nel passaggio 13-2.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,02-1,15 (2H, m), 1,23-1,40 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,59 (3H, s), 1,75-1,84 (1H, m), 1,89-1,97 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,34-3,45 (1H, m), 4,39 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,49 (2H, d, J=5,5 Hz), 5,96 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,21 (1H, t, J=5,5 Hz).

MS (ESI) m/z: 604, 606 (M+H)⁺.

15 (Passaggio 13-4)

2-(Trans-4-amminocicloesil)-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (13)

20 Il composto del titolo (4,20 g, 8,33 mmol, resa dell'83%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando il composto (trans-A4i) (6,04 g, 9,99 mmol) sintetizzato nel passaggio 13-3, cui segue purificazione mediante cromatografia su gel di silice basica (acetato di etile:metanolo = 100:0 → 30:70).

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

MS (ESI) m/z: 504, 506 (M+H)⁺.

Esempio 14

7-Bromo-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (14)

(Passaggio 14)

5 Il composto del titolo (20,0 g, 37,6 mmol, resa del 90%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando il composto (13) (21,0 g, 41,6 mmol) sintetizzato nel passaggio 13-4.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,08-1,23 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,75-1,90 (5H, m), 2,02-2,09 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,13 (6H, s), 2,16 (3H, s), 4,21 (2H, d, $J=4,9$ Hz), 5,85 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,14 (1H, t, $J=4,9$ Hz), 11,48 (1H, s).

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

10 Questo composto è stato risolto in ciascun enantiomero nelle seguenti condizioni:

colonna: Daicel CHIRALCEL OZ-3 con diametro interno pari a 4,6 mm x 150 mm di lunghezza

solvente di eluizione: n-esano:etanolo:dietilammina = 60:40:0,04 (V/V)

velocità di flusso: 1,00 ml/min

temperatura: 35°C

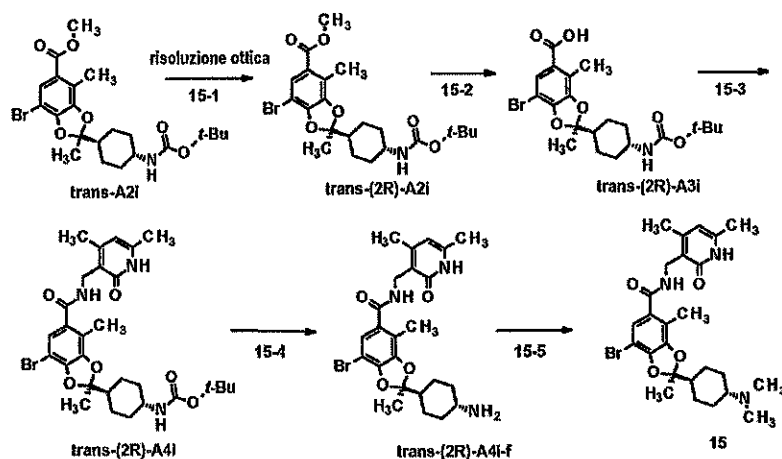
15 primo picco: 4,4 min (rotazione specifica $[\alpha]_D^{20} = -7,2$ (C = 1,0, cloroformio))

secondo picco: 6,6 min (rotazione specifica $[\alpha]_D^{20} = +9,0$ (C = 1,0, cloroformio))

Esempio 15

(2R)-7-bromo-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (15)

[Formula 32]



(Passaggio 15-1)

(2R)metil 7-bromo-2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (trans-(2R)-A2i)

5 Il composto (trans-A2i) sintetizzato nel passaggio 13-1 è stato risolto in ciascun enantiomero nelle seguenti condizioni:

colonna: Daicel CHIRALCEL OZ-H con diametro interno pari a 4,6 mm x 250 mm di lunghezza

solvente di eluizione: n-esano:etanolo = 98:2 (V/V)

velocità di flusso: 1,00 ml/min

10 temperatura: 25°C

primo picco: 11,2 min (rotazione specifica $[\alpha]_D^{20} = -6,5$ (C = 1,0, cloroformio))

secondo picco: 12,3 min (rotazione specifica $[\alpha]_D^{20} = +6,3$ (C = 1,0, cloroformio))

I seguenti passaggi sono stati condotti utilizzando il composto (trans-(2R)-A2i) del secondo picco che è stato separato utilizzando una colonna preparativa chirale e identificato come forma R.

(Passaggio 15-2)

Acido (2R)-7-bromo-2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (trans-(2R)-A3i)

5 Il composto del titolo (0,903 g, 1,92 mmol, resa del 97%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando il composto (trans-(2R)-A2i) (secondo picco, 0,956 g, 1,97 mmol) separato nel passaggio 15-1.

(Passaggio 15-3)

Tert-butil N-[trans-4-[(2R)-7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]carbammato (trans-(2R)-A4i)

10 Il composto del titolo (0,801 g, 1,32 mmol, resa del 69%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando il composto (trans-(2R)-A3i) (0,903 g, 1,92 mmol) sintetizzato nel passaggio 15-2.

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

15 MS (APCI) m/z: 604, 606 (M+H)⁺.

(Passaggio 15-4)

(2R)-2-(trans-4-amminocicloesil)-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (trans-(2R)-A4if)

20 Il composto del titolo (0,668 g, 1,32 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando il composto (trans-(2R)-A4i) (0,801 g, 1,32 mmol) sintetizzato nel passaggio 15-3.

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

MS (ESI) m/z: 504, 506 (M+H)⁺.

(Passaggio 15-5)

(2R)-7-bromo-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (15)

Il composto del titolo (0,616 g, 1,16 mmol, resa dell'87%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando il composto (trans-(2R)-A4i-f) (0,668 g, 1,32 mmol) sintetizzato nel passaggio 15-4.

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,08-1,20 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,75-1,90 (5H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,09 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,13 (6H, s), 2,16 (3H, s), 4,21 (2H, d, $J=4,9$ Hz), 5,85 (1H, s), 6,93 (1H, s), 8,12 (1H, t, $J=4,9$ Hz), 11,47 (1H, s).

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

Rotazione specifica $[\alpha]_D^{20} = -7,2$ ($C = 1,0$, cloroformio)

10 Questo composto è conforme con il composto del primo picco ottenuto nelle condizioni di risoluzione utilizzando una colonna chirale descritta nell'esempio 14.

Esempio 16

7-Bromo-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4-metossi-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (16)

15 (Passaggio 16-1)

Tert-butil N-[trans-4-[7-bromo-5-[(4-metossi-6-metil-2-osso-1H-piridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]carbammato

Il composto del titolo (0,237 g, 0,382 mmol, resa del 74%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando acido 7-bromo-2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (0,243 g, 0,517 mmol) sintetizzato nel passaggio 13-2 e 3-(amminometil)-4-metossi-6-metil-1H-piridin-2-one cloridrato (0,116 g, 0,568 mmol) sintetizzato secondo il metodo descritto in WO20131201042.

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,06-1,21 (4H, m), 1,35 (9H, s), 1,59 (3H, s), 1,73-1,85 (5H, m), 2,10 (3H, s), 2,18 (3H, s), 3,07-3,20 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,14 (2H, d, $J=4,4$ Hz), 6,09 (1H, s), 6,74 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 6,93 (1H, s), 7,95 (1H, t, $J=4,4$ Hz), 11,45 (1H, s).

25 MS (APCI) m/z : 620, 622 ($M+H$) $^+$.

(Passaggio 16-2)

2-(Trans-4-amminocicloesil)-7-bromo-N-[(4-metossi-6-metil-2-osso-1H-piridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

5 Il composto del titolo (0,187 g, 0,359 mmol, resa del 94%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando tert-butil N-[trans-4-[7-bromo-5-[(4-metossi-6-metil-2-osso-1H-piridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]carbammato (0,237 g, 0,382 mmol) sintetizzato nel passaggio 16-1.

10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

MS (APCI) m/z: 520, 522 (M+H)⁺.

(Passaggio 16-3)

7-Bromo-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4-metossi-6-metil-2-osso-1H-piridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

15 Il composto del titolo (0,126 g, 0,229 mmol, resa del 64%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando 2-(trans-4-amminocicloesil)-7-bromo-N-[(4-metossi-6-metil-2-osso-1H-piridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (0,187 g, 0,359 mmol) sintetizzata nel passaggio 16-2.

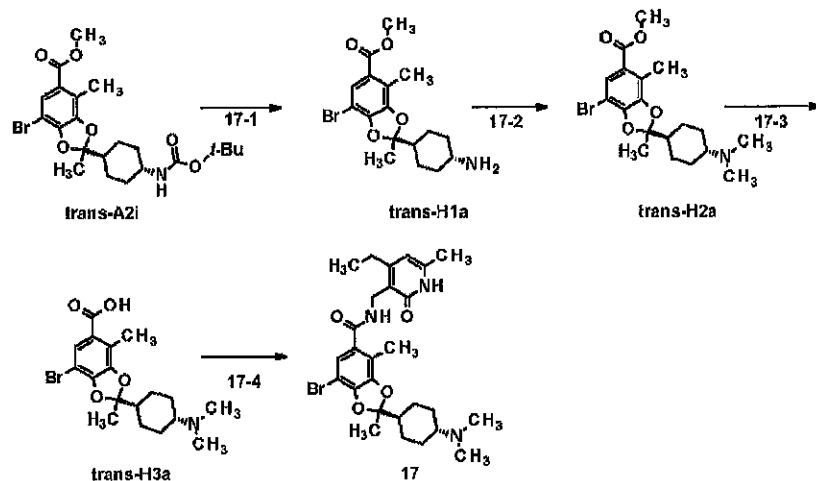
20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,06-1,22 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,72-1,90 (5H, m), 2,00-2,21 (1H, m), 2,09 (3H, s), 2,12 (6H, s), 2,16 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,15 (2H, d, J=4,4 Hz), 6,08 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,93 (1H, t, J=4,4 Hz), 11,4 (1H, s largo).

MS (APCI) m/z: 548, 550 (M+H)⁺.

Esempio 17

7-Bromo-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4-etil-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (17)

[Formula 33]



(Passaggio 17-1)

Metil 2-(trans-4-amminocicloesil)-7-bromo-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (**trans-H1a**)

5 Il composto del titolo (0,160 g, 0,417 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando il composto (**trans-A2i**) (0,200 g, 0,413 mmol) sintetizzato nel passaggio 13-1.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,05-1,15 (2H, m), 1,24-1,33 (2H, m), 1,63 (3H, s), 1,80-1,88 (1H, m), 1,89-1,97 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,60-2,68 (1H, m), 3,85 (3H, d, J=1,2 Hz), 7,67 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 384, 386 (M+H)⁺.

(Passaggio 17-2)

10 Metil 7-bromo-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (**trans-H2a**)

Il composto del titolo (0,124 g, 0,417 mmol, resa del 93%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando il composto (**trans-H1a**) (0,124 g, 0,413 mmol) sintetizzato nel passaggio 17-1.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,16-1,31 (4H, m), 1,63 (3H, s), 1,78-1,86 (1H, m), 1,90-2,05 (4H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,27 (6H, s), 2,38 (3H, s), 3,84 (3H, s), 7,66 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 412, 414 (M+H)⁺.

(Passaggio 17-3)

Acido 7-bromo-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (trans-H3a)

5 Il composto del titolo (0,597 g, 0,505 mmol, resa del 47%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 6-4 utilizzando il composto (trans-H2a) (0,523 g, 1,27 mmol) sintetizzato nel passaggio 17-2.

MS (ESI) m/z: 398, 400 (M+H)⁺.

(Passaggio 17-4)

7-Bromo-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4-etil-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (17)

10 Il composto del titolo (0,245 g, 0,448 mmol, resa del 75%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando il composto (trans-H3a) (0,238 g, 0,597 mmol) sintetizzato nel passaggio 17-3 e 3-(amminometil)-4-etil-6-metil-1H-piridin-2-one (0,119 g, 0,717 mmol) sintetizzato secondo il metodo descritto in WO2011140324.

15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,20 (3H, t, J=7,7 Hz), 1,21-1,30 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,75-1,90 (1H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,27 (6H, s), 2,28 (3H, s), 2,71 (2H, q, J=7,7 Hz), 4,52 (2H, d, J=5,5 Hz), 5,99 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,26 (1H, t, J=5,5 Hz).

MS (ESI) m/z: 546, 548 (M+H)⁺.

Esempio 18

20 7-Bromo-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-2,4-dimetil-N-[(6-metil-2-osso-4-propil-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (18)

Il composto del titolo (0,314 g, 0,560 mmol, resa del 75%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando il composto (trans-H3a) (0,297 g, 0,745 mmol) sintetizzato nel passaggio 17-3 e 3-(amminometil)-6-metil-4-propil-1H-piridin-2-one (0,161 g, 0,894 mmol) sintetizzato secondo il metodo descritto in WO2011140324.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,99 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,19-1,28 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,76-1,84 (1H, m), 1,92-1,98 (4H, m), 2,09-2,17 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,27 (9H, s), 2,62-2,68 (2H, m), 4,51 (2H, d, J=5,0 Hz), 5,96 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,25 (1H, t, J=5,0 Hz).

MS (ESI) m/z: 560, 562 (M+H)⁺.

5 Esempio 19

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-[trans-4-(etilammino)cicloesil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (19)

Il composto del titolo (0,360 g, 0,676 mmol, resa del 68%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando il composto (13) (0,500 g, 0,992 mmol) sintetizzato nel passaggio 13-4 ed acetaldeide (0,440 g, 9,99 mmol).

10

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,90-1,02 (2H, m), 0,97 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,08-1,22 (2H, m), 1,59 (3H, s), 1,75-1,85 (3H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,23-2,33 (1H, m), 2,52 (2H, 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)⁺.

15 Esempio 20

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-[trans-4-[N-etil(N-metil)ammino]cicloesil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (20)

Il composto del titolo (0,065 g, 0,119 mmol, resa del 63%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando il composto (19) (0,100 g, 0,188 mmol) sintetizzato nell'esempio 19.

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,94 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,08-1,27 (2H, m), 1,59 (3H, s), 1,72-1,90 (5H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (6H, s), 2,16 (3H, s), 2,24-2,343 (1H, m), 2,41 (2H, 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, s largo).

MS (ESI) m/z: 546, 548 (M+H)⁺.

Esempio 21

7-Bromo-2-[trans-4-(diethylamino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (21)

Il composto del titolo (0,065 g, 0,116 mmol, resa del 39%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando il composto (19) (0,160 g, 0,300 mmol) sintetizzato nell'esempio 19 ed acetaldeide (0,132 g, 3,00 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,93 (6H, t, J=7,2 Hz), 1,08-1,27 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,72-1,90 (5H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,44 (4H, 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, s largo).

MS (ESI) m/z: 560, 562 (M+H)⁺.

10 Esempio 22

7-Bromo-2-[(2S,5R)-5-(dimetilammino)tetraidropiran-2-il]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (22)

(Passaggio 22-1)

Metil 7-bromo-2-[(2S,5R)-5-(tert-butossicarbonilammino)tetraidropiran-2-il]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato

15

Il composto del titolo (0,443 g, 0,911 mmol, resa del 59%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 13-1 utilizzando il composto (A1a) (0,400 g, 1,53 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 1 e tert-butil N-[(3R,6S)-6-etiniltetraidropiran-3-il]carbammato (0,414 g, 1,84 mmol) sintetizzato secondo il metodo descritto in WO2007105154.

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

(Passaggio 22-2)

Acido 7-bromo-2-[(2S,5R)-5-(tert-butossicarbonilammino)tetraidropiran-2-il]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico

25

Il composto del titolo (0,423 g, 0,895 mmol, resa del 98%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando metil 7-bromo-2-[(2S,5R)-5-(tert-butossicarbonilammino)tetraidropiran-2-il]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (0,443 g, 0,911 mmol) sintetizzato nel passaggio 22-1.

(Passaggio 22-3)

5 Tert-butil N-[(3R,6S)-6-[7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]tetraidropiran-3-il]carbammato

Il composto del titolo (0,212 g, 0,349 mmol, resa del 39%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando acido 7-bromo-2-[(2S,5R)-5-(tert-butossicarbonilammino)tetraidropiran-2-il]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (0,423 g, 0,895 mmol) sintetizzato nel passaggio 22-2.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,21-1,34 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,50-1,62 (1H, m), 1,67 (3H, s), 1,75-1,87 (1H, m), 2,05-2,17 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,97-3,06 (1H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 3,52-3,74 (1H, m), 4,09-4,19 (1H, m), 4,21-4,32 (1H, m), 4,49 (2H, d, $J=5,5$ Hz), 5,97 (1H, s), 7,01 (1H, s), 12,35 (1H, s largo), MS (APCI) m/z : 606, 608 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Passaggio 22-4)

15 2-[(2S,5R)-5-amminotetraidropiran-2-il]-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

Il composto del titolo (0,177 g, 0,350 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando tert-butil N-[(3R,6S)-6-[7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]tetraidropiran-3-il]carbammato (0,212 g, 0,349 mmol) sintetizzato nel passaggio 22-3.

MS (APCI) m/z : 506, 508 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Passaggio 22-5)

7-Bromo-2-[(2S,5R)-5-(dimetilammino)tetraidropiran-2-il]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (22)

Il composto del titolo (0,169 g, 0,316 mmol, resa del 90%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando 2-[(2S,5R)-5-amminotetraidropiran-2-il]-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (0,177 g, 0,350 mmol) sintetizzata nel passaggio 22-4.

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

MS (APCI) m/z: 534, 536 (M+H)⁺.

Esempio 23

10 2-[Trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (23)

15 Il composto (14) (200 mg, 0,376 mmol) sintetizzato nell'esempio 14 è stato disciolto in metanolo (5 ml). Alla soluzione sono stati aggiunti acido cloridrico 4 M in 1,4-diossano (0,094 ml, 0,376 mmol) ed un catalizzatore di palladio su carbone al 10% (0,200 g) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 6 ore in atmosfera di idrogeno. Dopo aver spurgato con azoto, il catalizzatore è stato separato per filtrazione attraverso Celite ed il solvente è stato separato per distillazione a pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato neutralizzato mediante l'aggiunta di una soluzione acquosa di idrossido di sodio 1 M, cui segue estrazione con metanolo al 20% in diclorometano. La fase organica è stata lavata con una soluzione salina satura e quindi anidrificata su solfato di sodio anidro a dare il composto del titolo (0,098 g, 0,215 mmol, resa del 57%) in forma debromurata.

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,19-1,32 (4H, m), 1,54 (3H, s), 1,75-1,85 (1H, m), 1,93-2,05 (4H, m), 2,19 (3H, s), 2,19-2,29 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,29 (6H, s), 2,35 (3H, s), 4,42 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,54 (1H, d, J=7,9 Hz), 6,84 (1H, d, J=7,9 Hz).

MS (ESI) m/z: 454 (M+H)⁺.

Esempio 24

7-Bromo-2-[trans-4-[(dimetilammino)metil]cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (24)

(Passaggio 24-1)

Metil 7-bromo-2-[trans-4-[(tert-butossicarbonilammino)metil]cicloesil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato

5 Il composto del titolo (1,28 g, 2,57 mmol, resa dell'84%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 13-1 utilizzando il composto (A1a) (0,800 g, 3,06 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 1 ed il composto (S16) (1,09 g, 4,60 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 16.

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

10 (Passaggio 24-2)

Acido 7-bromo-2-[trans-4-[(tert-butossicarbonilammino)metil]cicloesil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico

Il composto del titolo (1,24 g, 2,57 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando metil 7-bromo-2-[trans-4-[(tert-butossicarbonilammino)metil]cicloesil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (1,28 g, 2,57 mmol) sintetizzato nel passaggio 24-1.

15 (Passaggio 24-3)

Tert-butil N-[[trans-4-[7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]carbamoi]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]metil]carbammato

20 Il composto del titolo (1,26 g, 2,04 mmol, resa dell'80%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando acido 7-bromo-2-[trans-4-[(tert-butossicarbonilammino)metil]cicloesil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (1,24 g, 2,57 mmol) sintetizzato nel passaggio 24-2.

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

MS (ESI) m/z: 618, 620 (M⁺)

25 (Passaggio 24-4)

2-[Trans-4-(amminometil)cicloesil]-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

Il composto del titolo (0,923 g, 1,78 mmol, resa dell'87%) è stato ottenuto in forma ammino attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando tert-butil N-[[trans-4-[7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]carbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]metil]carbammato (1,26 g, 2,04 mmol) sintetizzato nel passaggio 24-3.

MS (ESI) m/z: 518, 520 (M+H)⁺.

(Passaggio 24-5)

7-Bromo-2-[trans-4-[(dimetilammino)metil]cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (24)

Il composto del titolo (0,116 g, 0,213 mmol, resa del 55%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando 2-[trans-4-(amminometil)cicloesil]-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (0,200 g, 0,386 mmol) sintetizzata nel passaggio 24-4.

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

MS (ESI) m/z: 546, 548 (M+H)⁺.

Esempio 25

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[(1-metil-4-piperidil)metil]-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (25)

(Passaggio 25-1)

Tert-butil 4-[(7-bromo-5-metossicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il)metil]piperidin-1-carbossilato

Il composto del titolo (0,280 g, 0,578 mmol, resa del 76%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-1 utilizzando il composto (A1a) (0,200 g, 0,766 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 1 ed il composto (S10) (0,257 g, 1,15 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 10.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,13-1,29 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,70 (3H, s), 1,71-1,80 (3H, m), 1,94 (2H, d, J=6,1 Hz), 2,38 (3H, s), 2,64-2,73 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,95-4,15 (2H, m), 7,69 (1H, s).

(Passaggio 25-2)

Acido 7-bromo-2-[(1-tert-butossicarbonil-4-piperidil)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico

5 Il composto del titolo (0,258 g, 0,548 mmol, resa del 95%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando tert-butil 4-[(7-bromo-5-metossicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il)metil]piperidin-1-carbossilato (0,280 g, 0,578 mmol) sintetizzato nel passaggio 25-1.

(Passaggio 25-3)

10 Tert-butil 4-[[7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]metil]piperidin-1-carbossilato

Il composto del titolo (0,327 g, 0,564 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando acido 7-bromo-2-[(1-tert-butossicarbonil-4-piperidil)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (0,258 g, 0,548 mmol) sintetizzato nel passaggio 25-2.

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

MS (APCI) m/z: 604, 606 (M+H)⁺.

(Passaggio 25-4)

20 7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(4-piperidilmetil)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

Il composto del titolo (0,235 g, 0,466 mmol, resa dell'83%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando tert-butil 4-[[7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]metil]piperidin-1-carbossilato (0,327 g, 0,564 mmol) sintetizzato nel (passaggio 25-3).

MS (APCI) m/z: 504, 506 (M+H)⁺.

25 (Passaggio 25-5)

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1H-piridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[(1-metil-4-piperidil)metil]-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (25)

Il composto del titolo (0,198 g, 0,382 mmol, resa dell'82%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando 7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(4-piperidilmetil)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (0,235 g, 0,466 mmol) sintetizzata nel passaggio 25-4.

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

MS (APCI) m/z: 518, 520 (M+H)⁺.

10 Esempio 26

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-[(1-etil-4-piperidil)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (26)

Il composto del titolo (0,632 g, 1,19 mmol, resa del 60%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando 7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(4-piperidilmetil)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (1,00 g, 1,98 mmol) sintetizzata nel passaggio 25-4 ed acetaldeide (0,873 g, 19,8 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,94 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,12-1,26 (2H, m), 1,38-1,55 (1H, m), 1,65 (3H, s), 1,65-1,72 (2H, m), 1,72-1,82 (2H, m), 1,89 (2H, d, J=6,1 Hz), 2,09 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,23 (2H, 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).

20 MS (APCI) m/z: 532,534 (M+H)⁺.

Esempio 27

7-Bromo-2-[[cis-4-(dimetilammino)cicloesil]metil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (27)

(Passaggio 27-1)

25 Metil 7-bromo-2-[[cis-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato

Il composto del titolo (1,47 g, 2,96 mmol, 96,4% di resa) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 13-1 utilizzando il composto (A1a) (0,800 g, 0,3,06 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 1 ed il composto (S11) (1,09 g, 4,60 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 11.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,28-1,37 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,56-1,75 (5H, m), 1,69 (3H, s), 1,94 (2H, d, J=6,7 Hz), 2,37 (3H, s), 3,49 (2H, d, J=4,9 Hz), 3,66-3,74 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,58 (1H, s largo), 7,68 (1H, s).

(Passaggio 27-2)

Acido 7-bromo-2-[[cis-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico

Il composto del titolo (1,43 g, 2,96 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando metil 7-bromo-2-[[cis-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (1,47 g, 2,96 mmol) sintetizzato nel passaggio 27-1.

MS (ESI) m/z: 506, 508 (M+Na)⁺.

(Passaggio 27-3)

Tert-butil N-[cis-4-[[7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]metil]cicloesil]carbammato

Il composto del titolo (1,68 g, 2,71 mmol, resa del 92%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando acido 7-bromo-2-[[cis-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (1,43 g, 2,99 mmol) sintetizzato nel passaggio 27-2.

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

MS (ESI) m/z: 618, 620 (M+H)⁺.

(Passaggio 27-4)

2-[(Cis-4-amminocicloesil)metil]-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

Il composto del titolo (0,961 g, 1,85 mmol, resa del 68%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando tert-butil N-[cis-4-[[7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]metil]cicloesil]carbammato (1,68 g, 2,71 mmol) sintetizzato nel passaggio 27-3.

MS (ESI) m/z: 518, 520 (M+H)⁺.

5 (Passaggio 27-5)

7-Bromo-2-[[cis-4-(dimetilammino)cicloesil]metil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (27)

Il composto del titolo (0,112 g, 0,205 mmol, resa del 53%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando 2-[[cis-4-amminocicloesil]metil]-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (0,200 g, 0,386 mmol) sintetizzata nel passaggio 27-4.

10

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,43-1,56 (4H, m), 1,60-1,73 (4H, m), 1,67 (3H, s), 1,92-1,98 (1H, m), 2,02 (2H, d, J=6,1 Hz), 2,13-2,20 (1H, m), 2,15 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,26 (6H, s), 2,35 (3H, s), 4,41 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,99 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 546, 548 (M+H)⁺.

15 Esempio 28

7-Bromo-2-[[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]metil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (28)

(Passaggio 28-1)

Metil 7-bromo-2-[[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato

20

Il composto del titolo (1,17 g, 2,96 mmol, resa del 96%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 13-1 utilizzando il composto (A1a) (0,800 g, 0,3,06 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 1 ed il composto (S12) (1,09 g, 4,60 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 12.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,01-1,17 (4H, m), 1,43 (9H, s), 1,43-1,60 (1H, m), 1,68 (3H, s), 1,82-1,92 (4H, m), 1,98 (2H, d, J=9,7 Hz), 2,37 (3H, s), 3,26-3,40 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,34 (1H, s largo), 7,68 (1H, s).

25 (Passaggio 28-2)



Acido 7-bromo-2-[[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico

Il composto del titolo (1,14 g, 2,36 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando metil 7-bromo-2-[[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (1,17 g, 2,36 mmol) sintetizzato nel passaggio 28-1.

5 MS (ESI) m/z: 482,484 (M-H)⁻.

(Passaggio 28-3)

Tert-butil N-[trans-4-[[7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1H-piridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]metil]cicloesil]carbammato

10 Il composto del titolo (1,39 g, 2,24 mmol, resa del 95%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando acido 7-bromo-2-[[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (1,14 g, 2,36 mmol) sintetizzato nel passaggio 28-2.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,96-1,13 (4H, m), 1,30-1,46 (1H, m), 1,36 (9H, s), 1,64 (3H, s), 1,68-1,81 (4H, m), 1,85 (2H, d, J=6,1 Hz), 2,09 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 3,06-3,15 (1H, m), 4,21 (2H, d, J=4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,64 (1H, d, J=7,9 Hz), 6,95 (1H, s), 8,15 (1H, t, J=4,9 Hz), 11,48 (1H, s largo).

15 MS (ESI) m/z: 618, 620 (M+H)⁺.

(Passaggio 28-4)

2-[(Trans-4-amminocicloesil)metil]-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

20 Il composto del titolo (0,830 g, 1,60 mmol, resa del 71%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando tert-butil N-[trans-4-[[7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]metil]cicloesil]carbammato (1,39 g, 2,24 mmol) sintetizzato nel passaggio 28-3.

MS (ESI) m/z: 518, 520 (M+H)⁺.

(Passaggio 28-5)

25 7-Bromo-2-[[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]metil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (28)

Il composto del titolo (0,137 g, 0,251 mmol, resa del 65%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando 2-[(trans-4-amminocicloesil)metil]-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (0,200 g, 0,386 mmol) sintetizzata nel passaggio 28-4.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,00-1,26 (4H, m), 1,46-1,58 (1H, m), 1,65 (3H, s), 1,85-1,99 (4H, m), 1,88 (2H, d, J=6,1 Hz), 2,14 (3H, d, J=2,4 Hz), 2,16-2,22 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,26 (6H, s), 2,35 (3H, s), 4,41 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,99 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 546, 548 (M+H)⁺.

Esempio 29

(2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]ossimetil]-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (29)

(Passaggio 29-1)

Tert-butil (3S)-3-[[[(2R)-7-bromo-5-metossicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]metossi]pirrolidin-1-carbossilato

Un racemato del composto del titolo (1,98 g, 4,07 mmol, resa del 50%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-1 utilizzando il composto (A1a) (2,15 g, 8,24 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 1 e tert-butil (3S)-3-prop-2-inossipirrolidin-1-carbossilato (2,78 g, 12,4 mmol) sintetizzato secondo il metodo descritto in J. Am. Chem. Soc., 2010, 132 (8), pag. 2570-2572.

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

Questo composto è stato risolto in ciascun diastereoisomero nelle seguenti condizioni:

colonna: Daicel CHIRALCEL AY-H con diametro interno pari a 4,6 mm x 250 mm di lunghezza

solvente di eluizione: n-esano:2-propanolo = 90:10 (V/V)

velocità di flusso: 1,00 ml/min

temperatura: 40°C

primo picco: 8,4 min

secondo picco: 10,3 min

I seguenti passaggi sono stati condotti utilizzando il secondo picco separato utilizzando una colonna preparativa chirale.

(Passaggio 29-2)

5 Acido (2R)-7-bromo-2-[[[(3S)-1-tert-butossicarbonilpirrolidin-3-il]ossimetil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico

Il composto del titolo (1,17 g, 2,47 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando tert-butil (3S)-3-[[[(2R)-7-bromo-5-metossicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]metossi]pirrolidin-1-carbossilato (secondo picco, 1,20 g, 2,47 mmol) sintetizzato nel passaggio 29-1.

MS (APCI) m/z: 470, 472 (M-H)⁻.

10 (Passaggio 29-3)

Tert-butil (3S)-3-[[[(2R)-7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]metossi]pirrolidin-1-carbossilato

15 Il composto del titolo (1,32 g, 2,18 mmol, resa dell'89%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando acido (2R)-7-bromo-2-[[[(3S)-1-tert-butossicarbonilpirrolidin-3-il]ossimetil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (1,17 g, 2,47 mmol) sintetizzato nel passaggio 29-2.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,71 (3H, s largo), 1,82-1,98 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,29-3,47 (4H, m), 3,64 (2H, s), 4,12-4,17 (1H, m), 4,50 (2H, d, J=6,1 Hz), 5,97 (1H, s), 7,03 (1H, s), 7,29 (1H, s largo).

MS (APCI) m/z: 606,608 (M+H)⁺.

20 (Passaggio 29-4)

(2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[[[(3S)-pirrolidin-3-il]ossimetil]-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

Il composto del titolo (1,01 g, 1,99 mmol, resa del 93%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando tert-butil (3S)-3-[[[(2R)-7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-

2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]metossi]pirrolidin-1-carbossilato (1,30 g, 2,14 mmol) sintetizzato nel passaggio 29-3.
MS (APCI) m/z: 506,508 (M+H)⁺.

(Passaggio 29-5)

(2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[[3S]-1-metilpirrolidin-3-il]ossimetil]-
1,3-benzodiossol-5-carbossammide (29)

Il composto del titolo (0,442 g, 0,849 mmol, resa dell'86%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando (2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[[3S]-pirrolidin-3-il]ossimetil]-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (0,500 g, 0,987 mmol) sintetizzata nel passaggio 29-4.

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

MS (APCI) m/z: 520,522 (M+H)⁺.

Esempio 30

7-Cloro-2-[2-(dimetilammino)spiro[3.3]eptan-6-il]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (30)

(Passaggio 30-1)

Metil 2-[2-(tert-butossicarbonilammino)spiro[3.3]eptan-6-il]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato

Il composto del titolo (0,555 g, 1,23 mmol, resa dell'89%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 13-1 utilizzando il composto (A1b) (0,300 g, 1,38 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 2 ed il composto (S8-2) (0,489 g, 2,08 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 8.

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

(Passaggio 30-2)

Acido 2-[2-(tert-butossicarbonilammino)spiro[3.3]eptan-6-il]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico

Il composto del titolo (0,538 g, 1,23 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando metil 2-[2-(tert-butossicarbonilammino)spiro[3.3]eptan-6-il]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (0,555 g, 1,23 mmol) sintetizzato nel passaggio 30-1.

MS (APCI) m/z: 436 (M-H)⁻.

5 (Passaggio 30-3)

Tert-butil N-[6-[7-cloro-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]spiro[3.3]eptan-2-il]carbammato

10 Il composto del titolo (0,683 g, 1,20 mmol, resa del 97%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando acido 2-[2-(tert-butossicarbonilammino)spiro[3.3]eptan-6-il]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (0,538 g, 1,23 mmol) sintetizzato nel passaggio 30-2.

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

MS (APCI) m/z: 572 (M+H)⁺.

15 (Passaggio 30-4)

2-(2-Amminospiro[3.3]eptan-6-il)-7-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

20 Il composto del titolo (0,564 g, 1,20 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando tert-butil N-[6-[7-cloro-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]spiro[3.3]eptan-2-il]carbammato (0,683 g, 1,20 mmol) sintetizzato nel passaggio 30-3.

MS (APCI) m/z: 472 (M+H)⁺.

(Passaggio 30-5)

7-Cloro-2-[2-(dimetilammino)spiro[3.3]eptan-6-il]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (30)

Il composto del titolo (0,057 g, 0,115 mmol, resa del 21%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando 2-(2-amminospiro[3.3]eptan-6-il)-7-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (0,257 g, 0,543 mmol) sintetizzata nel passaggio 30-4.

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

MS (APCI) m/z: 500 (M+H)⁺.

Esempio 31

(2R)-7-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-(1-etil-4-piperidil)-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (31)

(Passaggio 31-1)

Tert-butil 4-[(2R)-7-cloro-5-metossicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]piperidin-1-carbossilato

Un racemato del composto del titolo (8,47 g, 19,9 mmol, resa del 50,7%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-1 utilizzando il composto (A1b) (8,50 g, 39,2 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 2 e tert-butil 4-etinilpiperidin-1-carbossilato (12,3 g, 58,9 mmol) sintetizzato secondo il metodo descritto in WO2008156739.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,30-1,45 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,67 (3H, s), 1,78-1,87 (2H, m), 1,96-2,05 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,58-2,73 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,10 (2H, m), 7,55 (1H, s).

Questo composto è stato risolto in ciascun diastereoisomero nelle seguenti condizioni:

colonna: Daicel CHIRALCEL OZ-H con diametro interno pari a 4,6 mm x 250 mm di lunghezza

solvente di eluizione: n-esano:2-propanolo:metanolo = 97:1:2 (V/V)

velocità di flusso: 1,00 ml/min

temperatura: 40°C

primo picco: 7,1 min (rotazione specifica $[\alpha]_D^{20} = -18,4$ (C = 1,0, cloroformio))

secondo picco: 7,9 min (rotazione specifica $[\alpha]_D^{20} = +17,7$ (C = 1,0, cloroformio))

I seguenti passaggi sono stati condotti utilizzando il secondo picco separato utilizzando una colonna preparativa chirale.

(Passaggio 31-2)

Acido (2R)-2-(1-tert-butossicarbonil-4-piperidil)-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico

5 Il composto del titolo (0,827 g, 2,01 mmol, resa dell'85%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando tert-butil 4-[(2R)-7-cloro-5-metossicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]piperidin-1-carbossilato (secondo picco, 1,01 g, 2,37 mmol) sintetizzato nel passaggio 31-1.

(Passaggio 31-3)

10 Tert-butil 4-[(2R)-7-cloro-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]piperidin-1-carbossilato

Il composto del titolo (0,986 g, 1,81 mmol, resa del 90%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando acido (2R)-2-(1-tert-butossicarbonil-4-piperidil)-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (0,827 g, 2,01 mmol) sintetizzato nel passaggio 31-2.

15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,31-1,43 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,61 (3H, s), 1,75-1,86 (2H, m), 1,93-2,01 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,60-2,72 (2H, m), 4,13-4,28 (2H, m), 4,49 (2H, d, J=5,5 Hz), 5,95 (1H, s), 6,88 (1H, s), 7,21 (1H, s largo).

MS (APCI) m/z: 546 (M+H)⁺.

(Passaggio 31-4)

20 (2R)-7-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(4-piperidil)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

Il composto del titolo (0,805 g, 1,81 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando tert-butil 4-[(2R)-7-cloro-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]piperidin-1-carbossilato (0,986 g, 1,81 mmol) sintetizzato nel passaggio 31-3.

MS (APCI) m/z: 446 (M+H)⁺.

25 (Passaggio 31-5)

(2R)-7-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-(1-etil-4-piperidil)-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (31)

Il composto del titolo (0,508 g, 1,07 mmol, resa del 59%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando (2R)-7-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(4-piperidil)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (0,805 g, 1,81 mmol) sintetizzata nel passaggio 31-4 ed acetaldeide (1,19 g, 27,1 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,96 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,29-1,42 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,66-1,89 (5H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,27 (2H, 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)⁺.

Esempio 32

7-Cloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[trans-4-(metilammino)cicloesil]-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (32)

(Passaggio 32-1)

Metil 2-[trans-4-[tert-butossicarbonil(metil)ammino]cicloesil]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato

Il composto del titolo (0,475 g, 1,05 mmol, resa del 76%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 13-1 utilizzando il composto (A1b) (0,300 g, 1,38 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 2 ed il composto (S14) (0,493 g, 2,08 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 14.

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

(Passaggio 32-2)

Acido 2-[trans-4-[tert-butossicarbonil(metil)ammino]cicloesil]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico

Il composto del titolo (0,460 g, 1,05 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando metil 2-[trans-4-[tert-butossicarbonil(metil)ammino]cicloesil]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (0,475 g, 1,05 mmol) sintetizzato nel passaggio 32-1.

Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,30-1,52 (4H, m), 1,47 (9H, s), 1,65 (3H, s), 1,72-1,86 (3H, m), 1,94-2,05 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,71 (3H, s largo), 7,77 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 438 (M-H) $^-$.

(Passaggio 32-3)

- 5 Tert-butil N-[trans-4-[7-cloro-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]-N-metilcarbammato

Il composto del titolo (0,559 g, 0,973 mmol, resa del 93%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando acido 2-[trans-4-[tert-butossicarbonil(metil)ammino]cicloesil]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (0,460 g, 1,05 mmol) sintetizzato nel passaggio 32-2.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,24-1,50 (4H, m), 1,45 (9H, s), 1,59 (3H, s), 1,71-1,81 (3H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,70 (3H, s largo), 3,58-4,06 (1H, m largo), 4,49 (2H, d, $J=5,2$ Hz), 5,96 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,27 (1H, t, $J=5,2$ Hz), 12,2 (1H, s largo).

MS (APCI) m/z : 574 (M+H) $^+$.

(Passaggio 32-4)

- 15 7-Cloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[trans-4-(metilammino)cicloesil]-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (32)

Il composto del titolo (0,297 g, 0,626 mmol, resa del 64%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando tert-butil N-[trans-4-[7-cloro-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]-N-metilcarbammato (0,559 g, 0,973 mmol) sintetizzato nel passaggio 32-3.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,87-0,99 (2H, m), 1,08-1,21 (2H, m), 1,58 (3H, s), 1,74-1,87 (3H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 2,05-2,18 (1H, m), 2,10 (6H, s), 2,15 (3H, s), 2,22 (3H, s), 4,20 (2H, d, $J=4,8$ Hz), 5,84 (1H, s), 6,82 (1H, s), 8,12 (1H, t, $J=4,8$ Hz).

MS (APCI) m/z : 474 (M+H) $^+$.

Esempio 33

7-Cloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-[trans-4-[formil(metil)ammino]cicloesil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (33)

Il composto (32) (0,100 g, 0,211 mmol) sintetizzato nel passaggio 32-4 è stato disciolto in toluene (4 ml) e acido formico (2 ml). Alla soluzione è stata aggiunta anidride acetica (0,001 g, 0,011 mmol) e la miscela è stata fatta rifluire per 8 ore. La soluzione di reazione è stata concentrata a pressione ridotta, cui segue estrazione mediante l'aggiunta di acetato di etile e acqua. La fase organica è stata lavata con acqua e con una soluzione salina satura e anidrificata su solfato di sodio. Dopo la concentrazione a pressione ridotta, il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (acetato di etile:metanolo = 100:0 → 60:40) a dare il composto del titolo (0,034 g, 0,069 mmol, resa del 33%) in forma formilica.

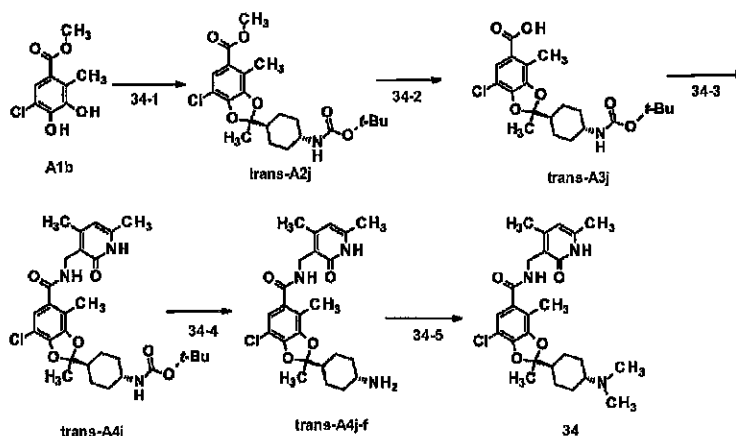
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,37-1,47 (2H, m), 1,63 (3H, s), 1,63-1,81 (4H, m), 1,88-1,96 (1H, m), 2,00-2,06 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,78 (3H, s), 3,45-3,50 (1H, m), 4,41 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,87 (1H, s), 8,12 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 502 (M+H)⁺.

Esempio 34

7-Cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (34)

[Formula 34]



(Passaggio 34-1)

Metil 2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (trans-A2j)

Il composto del titolo (1,00 g, 2,28 mmol, resa del 49%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 13-1 utilizzando il composto (A1b) (1,00 g, 4,62 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 2 ed il composto (S13) (1,55 g, 6,93 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 13.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,02-1,16 (2H, m), 1,24-1,40 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,62 (3H, s), 1,78-1,88 (1H, m), 1,91-2,00 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,38 (3H, s), 3,33-3,46 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,37 (1H, s largo), 7,53 (1H, s).

(Passaggio 34-2)

10 Acido 2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (trans-A3j)

Il composto del titolo (0,972 g, 2,28 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando il composto (trans-A2j) (1,00 g, 2,28 mmol) sintetizzato nel passaggio 34-1.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,04-1,16 (2H, m), 1,24-1,40 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,64 (3H, s), 1,80-1,88 (1H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,04-2,14 (2H, m), 2,42 (3H, s), 3,35-3,45 (1H, m), 4,39 (1H, s largo), 7,68 (1H, s).

15 MS (APCI) m/z : 424 (M-H) $^-$.

(Passaggio 34-3)

Tert-butil N-[trans-4-[7-cloro-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]carbammato (trans-A4j)

5 Il composto del titolo (0,676 g, 1,21 mmol, 52,9% di resa) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando il composto (trans-A3j) (0,972 g, 2,28 mmol) sintetizzato nel passaggio 34-2.

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

MS (APCI) m/z: 560 (M+H)⁺.

10 (Passaggio 34-4)

2-(Trans-4-amminocicloesil)-7-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (trans-A4j-f)

Il composto del titolo (0,555 g, 1,21 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando il composto (trans-A4j) (0,676 g, 1,21 mmol) sintetizzato nel passaggio 34-3.

15 MS (APCI) m/z: 460 (M+H)⁺.

(Passaggio 34-5)

7-Cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (34)

20 Il composto del titolo (0,425 g, 0,872 mmol, resa del 72%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando il composto (trans-A4j-f) (0,555 g, 1,21 mmol) sintetizzato nel passaggio 34-4.

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

MS (APCI) m/z: 488 (M+H)⁺.

Questo composto è stato risolto in ciascun enantiomero nelle seguenti condizioni:

25 colonna: Daicel CHIRALCEL OZ-H con diametro interno pari a 4,6 mm x 250 mm di lunghezza

solvente di eluizione: n-esano:etanolo:dietilammina = 60:40:0,04 (V/V)

velocità di flusso: 1,00 ml/min

temperatura: 35°C

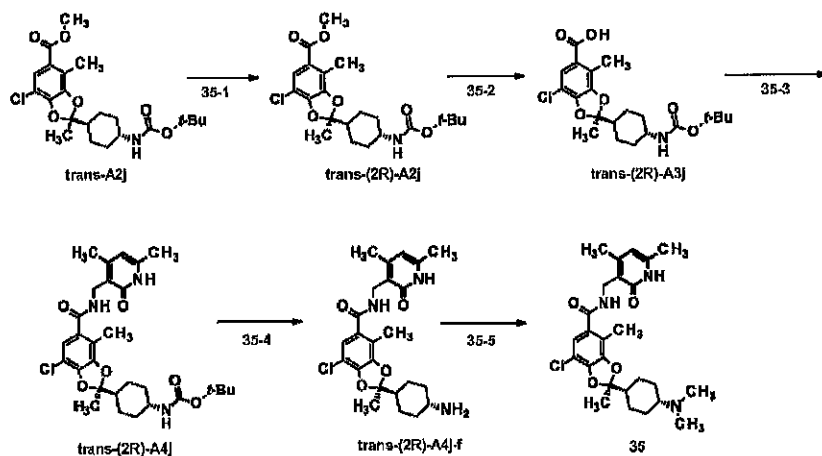
primo picco: 6,5 min (rotazione specifica $[\alpha]_D^{20} = +1,0$ (C = 1,0, cloroformio))

5 secondo picco: 9,6 min (rotazione specifica $[\alpha]_D^{20} = -0,9$ (C = 1,0, cloroformio))

Esempio 35

(2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (35)

[Formula 35]



10 (Passaggio 35-1)

Metil (2R)-2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (trans-(2R)-A2j)

Il composto (trans-A2j) sintetizzato nel passaggio 34-1 è stato risolto in ciascun enantiomero nelle seguenti condizioni:

15 colonna: Daicel CHIRALCEL OZ-H con diametro interno pari a 4,6 mm x 250 mm di lunghezza

solvente di eluizione: n-esano:etanolo = 98:2 (V/V)

velocità di flusso: 1,00 ml/min

temperatura: 25°C

primo picco: 10,7 min ($[\alpha]_D^{20} = -18,3$ (C = 0,92, cloroformio))

5 secondo picco: 11,7 min ($[\alpha]_D^{20} = +18,3$ (C = 0,96, cloroformio))

I seguenti passaggi sono stati condotti utilizzando il secondo picco separato utilizzando una colonna preparativa chirale.

(Passaggio 35-2)

10 Acido (2R)-2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (trans-(2R)-A3j)

Il composto del titolo (0,227 g, 0,532 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando il composto (trans-(2R)-A2j) (secondo picco, 0,234 g, 0,532 mmol) separato nel passaggio 35-1.

(Passaggio 35-3)

15 Tert-butil N-[trans-4-[(2R)-7-cloro-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]carbammato (trans-(2R)-A4j)

Il composto del titolo (0,298 g, 0,532 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando il composto (trans-(2R)-A3j) (0,227 g, 0,532 mmol) sintetizzato nel passaggio 35-2.

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,01-1,16 (2H, m), 1,23-1,38 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,59 (3H, s), 1,76-1,84 (1H, m), 1,88-1,95 (2H, m), 2,02-2,11 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,30-3,46 (1H, m), 4,35-4,41 (1H, m), 4,49 (2H, d, $J=6,1$ Hz), 5,96 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,23 (1H, t, $J=6,1$ Hz).

MS (APCI) m/z : 560 (M+H) $^+$.

(Passaggio 35-4)

25 (2R)-2-(trans-4-amminocicloesil)-7-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (trans-(2R)-A4j-f)

Il composto del titolo (0,241 g, 0,524 mmol, resa del 98%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando il composto (trans-(2R)-A4j) (0,298 g, 0,532 mmol) sintetizzato nel passaggio 35-3.

MS (APCI) m/z: 460 (M+H)⁺.

(Passaggio 35-5)

5 (2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (35)

Il composto del titolo (0,187 g, 0,383 mmol, resa del 73%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando il composto (trans-(2R)-A4j-f) (0,241 g, 0,524 mmol) sintetizzato nel passaggio 35-4.

10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,08-1,21 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,77-1,90 (5H, m), 2,03-2,09 (1H, m), 2,11 (6H, s), 2,13 (6H, s), 2,16 (3H, s), 4,21 (2H, d, J=4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,84 (1H, s), 8,13 (1H, t, J=4,9 Hz), 11,48 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 488 (M+H)⁺.

Rotazione specifica [α]_D²⁰ = +1,0 (C = 1,0, cloroformio)

Questo composto è conforme con il composto del primo picco ottenuto nelle condizioni di risoluzione utilizzando una colonna chirale descritta nell'esempio 34.

15 Esempio 36

7-Cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4-metossi-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (36)

Il composto dell'esempio 36 è stato ottenuto nello stesso modo come nei passaggi 13-3, 13-4 e 13-5.

(Passaggio 36-1)

20 Tert-butil N-[trans-4-[7-cloro-5-[(4-metossi-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]carbammato

25 Il composto del titolo (0,263 g, 0,456 mmol, resa dell'80%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando il composto (trans-A3j) (0,242 g, 0,568 mmol) sintetizzato nel passaggio 34-2 e 3-(amminometil)-4-metossi-6-metil-1H-piridin-2-one cloridrato (0,128 g, 0,625 mmol) sintetizzato secondo il metodo descritto in WO20131201042.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,05-1,22 (4H, m), 1,35 (9H, s), 1,58 (3H, s), 1,73-1,87 (5H, m), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 3,05-3,22 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,15 (2H, d, J=4,8 Hz), 6,08 (1H, s), 6,73 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,81 (1H, s), 7,93 (1H, t, J=4,8 Hz), 11,4 (1H, s largo).

MS (APCI) m/z: 576 (M+H)⁺.

5 (Passaggio 36-2)

2-(Trans-4-amminocicloesil)-7-cloro-N-[(4-metossi-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

10 Il composto del titolo (0,206 g, 0,434 mmol, resa del 95%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando tert-butil N-[trans-4-[7-cloro-5-[(4-metossi-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]carbammato (0,263 g, 0,456 mmol) sintetizzato nel passaggio 36-1.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,91-1,04 (2H, m), 1,08-1,22 (2H, m), 1,58 (3H, s), 1,71-1,82 (5H, m), 2,10 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,38-2,47 (1H, m), 3,56 (2H, s), 3,78 (3H, s), 4,15 (2H, d, J=4,3 Hz), 6,08 (1H, s), 6,81 (1H, s), 7,93 (1H, t, J=4,3 Hz).

15 MS (APCI) m/z: 476 (M+H)⁺.

(Passaggio 36-3)

7-Cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4-metossi-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (36)

20 Il composto del titolo (0,157 g, 0,311 mmol, resa del 72%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando tert-butil N-[trans-4-[7-cloro-5-[(4-metossi-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]carbammato (0,206 g, 0,434 mmol) sintetizzato nel passaggio 36-2.

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

MS (APCI) m/z: 504 (M+H)⁺.

Esempio 37

7-Cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4-etil-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (37)

5 (Passaggio 37-1)

Tert-butil N-[trans-4-[7-cloro-5-[(4-etil-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]carbammato

10 Il composto del titolo (0,528 g, 0,920 mmol, resa del 65%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando il composto (trans-A3j) (0,602 g, 1,41 mmol) sintetizzato nel passaggio 34-2 e 3-(amminometil)-4-etil-6-metil-1H-piridin-2-one (0,259 g, 1,56 mmol) sintetizzato secondo il metodo descritto in WO2011140324.

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

15 MS (APCI) m/z: 574 (M+H)⁺.

(Passaggio 37-2)

2-(Trans-4-amminocicloesil)-7-cloro-N-[(4-etil-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

20 Il composto del titolo (0,436 g, 0,920 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando tert-butil N-[trans-4-[7-cloro-5-[(4-etil-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]carbammato (0,528 g, 0,920 mmol) sintetizzato nel passaggio 37-1.

MS (APCI) m/z: 474 (M+H)⁺.

(Passaggio 37-3)

7-Cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4-etil-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (37)

Il composto del titolo (0,399 g, 0,794 mmol, resa dell'86%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando 2-(trans-4-amminocicloesil)-7-cloro-N-[(4-etil-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (0,436 g, 0,920 mmol) sintetizzata nel passaggio 37-2.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,10 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,12-1,19 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,77-1,89 (5H, m), 2,03-2,10 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,13 (6H, s), 2,51 (2H, 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)⁺.

10 Esempio 38

7-Cloro-2-[(2S,5R)-5-(dimetilammino)tetraidropiran-2-il]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (38)

(Passaggio 38-1)

Metil 2-[(2S,5R)-5-(tert-butossicarbonilammino)tetraidropiran-2-il]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato

Il composto del titolo (0,379 g, 0,857 mmol, resa del 74%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 13-1 utilizzando il composto (A1b) (0,250 g, 1,15 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 2 e tert-butil N-[(3R,6S)-6-etiniltetraidropiran-3-il]carbammato (0,390 g, 1,73 mmol) sintetizzato secondo il metodo descritto in WO2007105154.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,21-1,35 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,52-1,63 (1H, m), 1,70, 1,71 (3H, s 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).

(Passaggio 38-2)

Acido 2-[(2S,5R)-5-(tert-butossicarbonilammino)tetraidropiran-2-il]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico

Il composto del titolo (0,346 g, 0,833 mmol, resa del 97%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando metil 2-[(2S,5R)-5-(tert-butossicarbonilammino)tetraidropiran-2-il]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (0,379 g, 0,858 mmol) sintetizzato nel passaggio 38-1.

MS (APCI) m/z: 426 (M-H)⁻.

5 (Passaggio 38-3)

Tert-butil N-[(3R,6S)-6-[7-cloro-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]tetraidropiran-3-il]carbammato

Il composto del titolo (0,457 g, 0,813 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando acido 2-[(2S,5R)-5-(tert-butossicarbonilammino)tetraidropiran-2-il]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (0,348 g, 0,814 mmol) sintetizzato nel passaggio 38-2.

10

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,21-1,33 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,50-1,72 (1H, m), 1,67, 1,68 (3H, s 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), 2,98-3,06 (1H, m), 3,42-3,48 (1H, m), 3,52-3,74 (1H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 4,21-4,32 (1H, m), 4,49 (2H, d, J=5,6 Hz), 5,96 (1H, s), 6,89 (1H, s), 7,24 (1H, t, J=5,6 Hz), 11,73 (1H, s largo).

15

MS (APCI) m/z: 562 (M+H)⁺.

(Passaggio 38-4)

2-[(2S,5R)-5-amminotetraidropiran-2-il]-7-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

Il composto del titolo (0,343 g, 0,742 mmol, resa del 91%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando tert-butil N-[(3R,6S)-6-[7-cloro-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]tetraidropiran-3-il]carbammato (0,457 g, 0,813 mmol) sintetizzato nel passaggio 38-3.

20

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

25

MS (APCI) m/z: 462 (M+H)⁺.

(Passaggio 38-5)

7-Cloro-2-[(2S,5R)-5-(dimetilammino)tetraidropiran-2-il]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (38)

5 Il composto del titolo (0,132 g, 0,269 mmol, resa del 37%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando 2-[(2S,5R)-5-amminotetraidropiran-2-il]-7-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (0,337 g, 0,730 mmol) sintetizzata nel passaggio 38-4.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,30-1,46 (2H, m), 1,60 (3H, s), 1,72-1,80 (1H, m), 1,92-2,01 (1H, m), 2,07-2,19 (1H, m), 2,11 (6H, s), 2,14 (6H, s), 2,16 (3H, s), 3,12-3,20 (1H, m), 3,48-3,54 (1H, m), 3,96-4,05 (1H, m), 4,20 (2H, d, J=4,8 Hz), 5,84 (1H, s), 6,83 (1H, s), 8,14 (1H, t, J=4,8 Hz), 11,47 (1H, s largo).

10 MS (APCI) m/z: 490 (M+H)⁺.

Esempio 39

7-Cloro-2-[(2S,5R)-5-(dimetilammino)tetraidropiran-2-il]-N-[(4-metossi-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (39)

15 (Passaggio 39-1)

Tert-butil N-[(3R,6S)-6-[7-cloro-5-[(4-metossi-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]tetraidropiran-3-il]carbammato

20 Il composto del titolo (0,191 g, 0,331 mmol, resa dell'86%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando acido 2-[(2S,5R)-5-(tert-butossicarbonilammino)tetraidropiran-2-il]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (0,165 g, 0,386 mmol) sintetizzato nel passaggio 38-2 e 3-(amminometil)-4-metossi-6-metil-1,2-diidropiridin-2-one cloridrato (0,087 g, 0,424 mmol) sintetizzato secondo il metodo descritto in WO20131201042.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,28-1,51 (2H, m), 1,35 (9H, s), 1,61 (3H, s), 1,69-1,78 (1H, m), 1,83-1,92 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,94-3,04 (1H, m), 3,25-3,36 (1H, m), 3,46-3,53 (1H, m), 3,76-3,86 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,15

(2H, d, J=4,8 Hz), 6,08 (1H, s), 6,78-6,85 (2H, m), 7,95 (1H, t, J=4,8 Hz), 11,44 (1H, s largo), MS APCI) m/z: 578 (M+H)⁺.

(Passaggio 39-2)

5 2-[(2S,5R)-5-amminotetraidropiran-2-il]-7-cloro-N-[(4-metossi-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

Il composto del titolo (0,152 g, 0,318 mmol, resa del 97%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando tert-butil N-[(3R,6S)-6-[7-cloro-5-[(4-metossi-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]tetraidropiran-3-il]carbammato (0,189 g, 0,327 mmol) sintetizzato nel passaggio 39-1.

10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,08-1,23 (1H, m), 1,30-1,47 (1H, m), 1,57-1,73 (1H, m), 1,60 (3H, s), 1,84-1,93 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,45-2,59 (1H, m), 2,84-2,92 (1H, m), 3,27-3,37 (1H, m), 3,43-3,49 (1H, m), 3,55 (2H, s), 3,75-3,83 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,15 (1H, d, J=4,4 Hz), 6,08 (1H, s), 6,82 (1H, s), 7,94 (1H, t, J=4,4 Hz).

MS (APCI) m/z: 478 (M+H)⁺.

(Passaggio 39-3)

15 7-Cloro-2-[(2S,5R)-5-(dimetilammino)tetraidropiran-2-il]-N-[(4-metossi-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (39)

Il composto del titolo (0,119 g, 0,234 mmol, resa del 97%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando 2-[(2S,5R)-5-amminotetraidropiran-2-il]-7-cloro-N-[(4-metossi-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (0,150 g, 0,314 mmol) sintetizzata nel passaggio 39-2.

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,28-1,48 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,72-1,80 (1H, m), 1,90-2,02 (1H, m), 2,09-2,20 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,13 (6H, s), 2,17 (3H, s), 3,12-3,20 (1H, m), 3,48-3,54 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,96-4,06 (1H, m), 4,16 (2H, d, J=4,9 Hz), 6,08 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,95 (1H, t, J=4,9 Hz), 11,4 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 506 (M+H)⁺.

25 Esempio 40

7-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[(1-metil-4-piperidil)metil]-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (40)

(Passaggio 40-1)

Tert-butil 4-[(7-cloro-5-metossicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il)metil]piperidin-1-carbossilato

5 Il composto del titolo (1,45 g, 3,30 mmol, resa del 65%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-1 utilizzando il composto (A1b) (1,10 g, 5,08 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 2 ed il composto (S10) (1,70 g, 7,62 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 10.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,14-1,30 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,70 (3H, s), 1,72-1,80 (3H, m), 1,94 (2H, d, $J=5,5$ Hz), 2,39 (3H, s), 2,60-2,80 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,92-4,15 (2H, m), 7,56 (1H, s).

10 (Passaggio 40-2)

Acido 2-[(1-tert-butossicarbonil-4-piperidil)metil]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico

Il composto del titolo (1,27 g, 2,99 mmol, resa del 91%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando tert-butil 4-[(7-cloro-5-metossicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il)metil]piperidin-1-carbossilato (1,45 g, 3,30 mmol) sintetizzato nel passaggio 40-1.

15 (Passaggio 40-3)

Tert-butil 4-[[7-cloro-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]carbamoil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]metil]piperidin-1-carbossilato

20 Il composto del titolo (1,67 g, 2,98 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando acido 2-[(1-tert-butossicarbonil-4-piperidil)metil]-7-cloro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (1,27 g, 2,99 mmol) sintetizzato nel passaggio 40-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,11-1,25 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,66 (3H, s), 1,69-1,79 (3H, m), 1,92 (2H, d, $J=5,5$ Hz), 2,23 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,62-2,75 (2H, m), 3,92-4,12 (2H, m), 4,50 (2H, d, $J=6,1$ Hz), 5,97 (1H, s), 6,90 (1H, s), 7,26 (1H, t, $J=6,1$ Hz), 12,15 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 560 ($M+H$) $^+$.

25 (Passaggio 40-4)

7-Cloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(4-piperidilmetil)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

Il composto del titolo (0,619 g, 1,34 mmol, resa del 45%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando tert-butil 4-[[7-cloro-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]carbamoyl]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]metil]piperidin-1-carbossilato (1,67 g, 2,98 mmol) sintetizzato nel passaggio 40-3.

MS (APCI) m/z: 460 (M+H)⁺.

(Passaggio 40-5)

7-Cloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[(1-metil-4-piperidil)metil]-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (40)

Il composto del titolo (0,612 g, 1,29 mmol, resa del 96%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando 7-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(4-piperidilmetil)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (0,619 g, 2,98 mmol) sintetizzata nel passaggio 40-4.

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

MS (APCI) m/z: 474 (M+H)⁺.

Esempio 41

7-Bromo-2-[cis-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (41)

(Passaggio 41-1)

Metil 7-bromo-2-(1,4-diossapiro[4.5]decan-8-il)-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato

Il composto del titolo (0,923 g, 2,16 mmol, resa del 32%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-1 utilizzando il composto (A1a) (1,75 g, 6,70 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 1 ed il composto (S15) (1,67 g, 10,1 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 15.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,51-1,60 (4H, m), 1,64 (3H, s), 1,76-1,99 (5H, m), 2,39 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,95 (4H, s), 7,67 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 427,429 (M+H)⁺.

(Passaggio 41-2)

5 Acido 7-bromo-2-(1,4-diossapiro[4.5]decan-8-il)-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico

Il composto del titolo (0,817 g, 1,98 mmol, resa del 95%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando metil 7-bromo-2-(1,4-diossapiro[4.5]decan-8-il)-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (0,893 g, 2,09 mmol) sintetizzato nel passaggio 41-1.

(Passaggio 41-3)

10 7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-(1,4-diossapiro[4.5]decan-8-il)-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

Il composto del titolo (1,02 g, 1,87 mmol, resa del 95%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando acido 7-bromo-2-(1,4-diossapiro[4.5]decan-8-il)-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (0,817 g, 1,98 mmol) sintetizzato nel passaggio 41-2.

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,30-1,53 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,66-1,73 (2H, m), 1,73-1,81 (2H, m), 1,84-1,99 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,16 (3H, s), 3,84 (4H, s), 4,21 (2H, d, J=4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,14 (1H, t, J=4,9 Hz), 11,48 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 547, 549 (M+H)⁺.

(Passaggio 41-4)

20 7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(4-ossocicloesil)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-(1,4-diossapiro[4.5]decan-8-il)-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (0,817 g, 1,98 mmol) sintetizzata nel passaggio 41-3 è stata disciolta in tetraidrofurano acquoso (2,4 ml). Alla soluzione è stato aggiunto acido cloridrico 4 M in 1,4-diossano (0,819 ml, 3,28 mmol) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La soluzione di reazione è stata neutralizzata

25

mediante l'aggiunta di una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio, cui segue estrazione con cloroformio. Lo strato organico è stato anidrificato su solfato di sodio. Dopo la concentrazione a pressione ridotta, il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (metanolo:cloroformio = 100:0 → 95:5) a dare il composto del titolo (0,292 g, 0,580 mmol, resa del 35%).

5 MS (APCI) m/z: 503,505 (M+H)⁺.

(Passaggio 41-5)

7-Bromo-2-[cis-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (41)

10 Il composto del titolo (0,089 g, 0,167 mmol, resa del 29%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando 7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(4-ossocicloesil)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (0,292 g, 0,580 mmol) sintetizzata nel passaggio 41-4 e una soluzione di dimetilammina 2,0 M in tetraidrofurano (2,90 ml, 5,79 mmol).

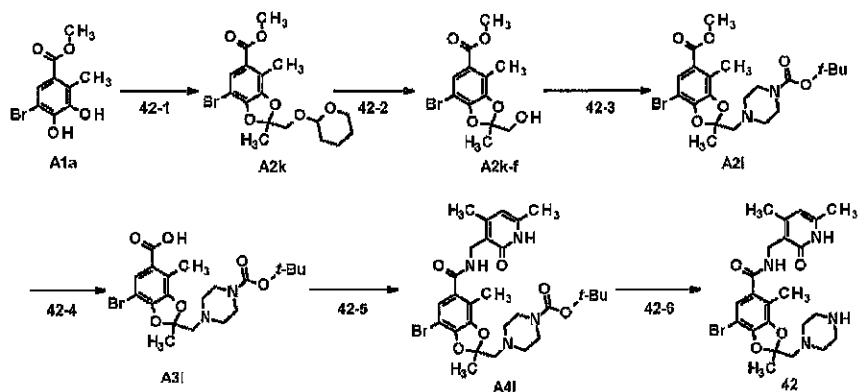
15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,25-1,39 (2H, m), 1,45-1,54 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,88-1,98 (4H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,12 (6H, s), 2,16 (3H, s), 4,21 (2H, d, J=4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,93 (1H, s), 8,13 (1H, t, J=4,9 Hz), 11,47 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 532,534 (M+H)⁺.

Esempio 42

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(piperazin-1-ilmetil)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (42)

[Formula 36]



(Passaggio 42-1)

Metil 7-bromo-2,4-dimetil-2-(tetraidropiran-2-ilossimetil)-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (A2k)

5 Il composto del titolo (23,5 g, 58,5 mmol, resa dell'80%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-1 utilizzando il composto (A1a) (19,0 g, 72,8 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 1 e 2-(2-propinilossi)tetraidropirano (20,4 g, 146 mmol).

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

(Passaggio 42-2)

10 Metil 7-bromo-2-(idrossimetil)-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (A2k-f)

Ad una soluzione del composto (A2k) (21,0 g, 52,3 mmol) sintetizzato nel passaggio 42-1 in metanolo (156 ml) è stato aggiunto acido p-toluensolfonico idrato (0,498 g, 2,62 mmol) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 5 ore. Il solvente nella soluzione di reazione è stato separato per distillazione e il residuo ottenuto è stato diluito con acetato di etile, lavato con una soluzione acquosa saturata di bicarbonato di sodio e con una soluzione salina saturata e quindi anidrificato su solfato di sodio. La fase organica è stata filtrata attraverso Celite ed il solvente è stato separato per

15



distillazione a pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (esano:acetato di etile = 100:0 → 80:20) a dare il composto del titolo (11,7 g, 37,0 mmol, resa del 71%).

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

5 MS (APCI) m/z: 317, 319 (M+H)⁺.

(Passaggio 42-3)

Tert-butil 4-[(7-bromo-5-metossicarbonil-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il)metil]piperazin-1-carbossilato (A2I)

10 Il composto (A2k-f) (0,250 g, 0,788 mmol) sintetizzato nel passaggio 42-2 è stato sospeso in acetonitrile (8 ml). Alla sospensione, trietilammina (0,239 g, 2,36 mmol) ed anidride trifluorometansolfonica (0,278 g, 0,985 mmol) sono state aggiunte raffreddando con ghiaccio e la miscela è stata quindi agitata per 1 ora. 1-(Tert-butossicarbonil)piperazina (0,220 g, 1,18 mmol) è stata aggiunta alla soluzione di reazione a 0°C e la miscela è stata agitata a 60°C per 15 ore. La soluzione di reazione è stata diluita con acetato di etile, lavata con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio e con una soluzione salina satura e anidrificata su solfato di sodio. Dopo filtrazione attraverso Celite, il solvente è stato separato per distillazione a pressione ridotta e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna di

15 gel di silice (esano:acetato di etile = 100:0 → 86:14) a dare il composto del titolo (0,269 g, 0,554 mmol, resa del 70%).

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

MS (APCI) m/z: 485, 487 (M+H)⁺.

(Passaggio 42-4)

20 Acido 7-bromo-2-[(4-tert-butossicarbonilpiperazin-1-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (A3I)

Il composto del titolo (0,261 g, 0,554 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando il composto (A2I) (0,269 g, 0,554 mmol) sintetizzato nel passaggio 42-3.

MS (APCI) m/z: 469, 471 (M+H)⁺.

(Passaggio 42-5)

Tert-butil 4-[[7-bromo-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoi]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]metil]piperazin-1-carbossilato (A4I)

Il composto del titolo (0,233 g, 0,385 mmol, resa del 70%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando il composto (A3I) (0,261 g, 0,554 mmol) sintetizzato nel passaggio 42-4.

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

MS (APCI) m/z: 605, 607 (M+H)⁺.

(Passaggio 42-6)

10 7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(piperazin-1-ilmetil)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

Il composto del titolo (0,170 g, 0,336 mmol, resa dell'87%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando il composto (A4I) (0,233 g, 0,385 mmol) sintetizzato nel passaggio 42-5.

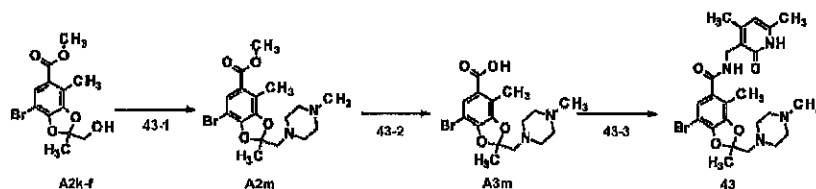
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,72 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,50-2,65 (4H, m), 2,69 (2H, s), 2,71-2,77 (4H, m), 4,48 (2H, d, J=6,1 Hz), 5,94 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,19 (1H, t, J=6,1 Hz).

15 MS (APCI) m/z: 505, 507 (M+H)⁺.

Esempio 43

7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (43)

[Formula 37]



(Passaggio 43-1)

Metil 7-bromo-2,4-dimetil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (A2m)

Il composto del titolo (0,138 g, 0,346 mmol, resa del 44%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 42-3 utilizzando il composto (A2k-f) (0,250 g, 0,788 mmol) sintetizzato nel passaggio 42-2 e 1-
5 metilpiperazina (0,158 g, 1,58 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,74 (3H, s), 2,11-2,45 (4H, m), 2,22 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,55-2,80 (4H, m), 2,75 (2H, s), 3,85 (3H, s), 7,68 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 399, 401 (M+H) $^+$.

(Passaggio 43-2)

10 Acido 7-bromo-2,4-dimetil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (A3m)

Il composto del titolo (0,133 g, 0,346 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando il composto (A2m) (0,138 g, 0,346 mmol) sintetizzato nel passaggio 43-1.

MS (APCI) m/z: 385, 387 (M+H) $^+$.

(Passaggio 43-3)

15 7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (43)

Il composto del titolo (0,096 g, 0,184 mmol, resa del 53%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando il composto (A3m) (0,133 g, 0,346 mmol) sintetizzato nel passaggio 43-2.

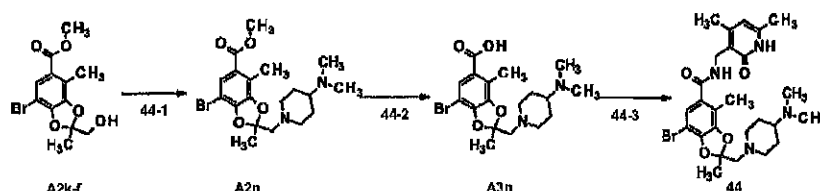
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,72 (3H, s), 2,15-2,45 (4H, m), 2,22 (6H, s), 2,27 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,55-2,75 (4H, m), 2,72 (2H, s), 4,50 (2H, d, J=5,5 Hz), 5,96 (1H, s), 7,01 (2H, s), 7,20-7,28 (1H, m), 11,85 (1H, s largo).

20 MS (APCI) m/z: 519, 521 (M+H) $^+$.

Esempio 44

7-Bromo-2-[[4-(dimetilammino)-1-piperidil]metil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (44)

[Formula 38]



(Passaggio 44-1)

Metil 7-bromo-2-[[4-(dimetilammino)-1-piperidil]metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (A2n)

Il composto del titolo (0,808 g, 1,89 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 42-3 utilizzando il composto (A2k-f) (0,250 g, 0,788 mmol) sintetizzato nel passaggio 42-2 e 4-dimetilamminopiperidina (0,600 g, 1,89 mmol).

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

(Passaggio 44-2)

10 Acido 7-bromo-2-[[4-(dimetilammino)-1-piperidil]metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (A3n)

Il composto del titolo (0,135 g, 0,328 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando il composto (A2n) (0,140 g, 0,328 mmol) sintetizzato nel passaggio 44-1.

(Passaggio 44-3)

15 7-Bromo-2-[[4-(dimetilammino)-1-piperidil]metil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (44)

Il composto del titolo (0,048 g, 0,088 mmol, resa del 27%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando il composto (A3n) (0,135 g, 0,328 mmol) sintetizzato nel passaggio 44-2.

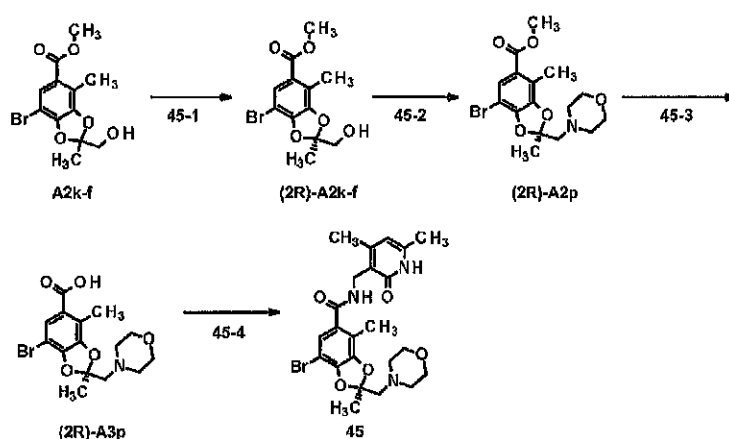
20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,10-1,23 (2H, m), 1,51-1,63 (2H, m), 1,67 (3H, s), 1,88-1,94 (1H, m), 2,07 (6H, s), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,12-2,20 (2H, m), 2,70 (2H, s), 2,85-2,92 (2H, m), 4,21 (2H, d, J=4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,95 (1H, s), 8,11 (1H, d, J=4,9 Hz), 11,50 (1H, s largo).

MS (APCI) m/z: 547, 549 (M+H)⁺.

Esempio 45

(2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(morfolinometil)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (45)

[Formula 39]



5

(Passaggio 45-1)

Metil (2R)-7-bromo-2,4-dimetil-2-(idrossimetil)-1,3-benzodiossol-5-carbossilato ((2R)-A2k-f)

Il composto (A2k-f) sintetizzato nel passaggio 42-2 è stato risolto in ciascun enantiomero nelle seguenti condizioni:

- 10 colonna: Daicel CHIRALCEL OZ-H con diametro interno pari a 4,6 mm x 250 mm di lunghezza
 solvente di eluizione: n-esano:2-propanolo = 90:10 (V/V)
 velocità di flusso: 1,00 ml/min
 temperatura: 25°C
 primo picco: 6,6 min (rotazione specifica $[\alpha]_D^{20} = +7,1$ (C = 1,0, cloroformio))
 15 secondo picco: 7,8 min (rotazione specifica $[\alpha]_D^{20} = -6,7$ (C = 1,0, cloroformio))

I seguenti passaggi sono stati condotti utilizzando il primo picco separato utilizzando una colonna preparativa chirale.

(Passaggio 45-2)

Metil ((2R)-7-bromo-2,4-dimetil-2-(morfolinometil)-1,3-benzodiossol-5-carbossilato ((2R)-A2p)

5 Il composto del titolo (12,2 g, 31,6 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 42-3 utilizzando il composto ((2R)-A2k-f) (primo picco, 10,0 g, 31,5 mmol) sintetizzato nel passaggio 45-1.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,76 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,57-2,62 (4H, m), 2,73 (2H, s), 3,51-3,56 (4H, m), 3,86 (3H, s), 7,68 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 386, 388 (M+H) $^+$.

10 (Passaggio 45-3)

Acido ((2R)-7-bromo-2,4-dimetil-2-(morfolinometil)-1,3-benzodiossol-5-carbossilico ((2R)-A3p)

Il composto del titolo (11,7 g, 31,5 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando il composto ((2R)-A2p) (12,2 g, 31,5 mmol) sintetizzato nel passaggio 45-2.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,77 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,55-2,68 (4H, m), 2,75 (2H, s), 3,50-3,61 (4H, m), 7,82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 370, 372 (M-H) $^-$.

(Passaggio 45-4)

((2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-(morfolinometil)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (45)

20 Il composto del titolo (14,1 g, 27,9 mmol, resa dell'88%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando il composto ((2R)-A3p) (11,7 g, 31,5 mmol) sintetizzato nel passaggio 45-3.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,73 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,54-2,64 (4H, m), 2,71 (2H, s), 3,55-3,61 (4H, m), 4,50 (2H, d, J=5,5 Hz), 5,96 (1H, s), 7,01 (1H, s), 7,23 (1H, t, J=5,5 Hz), 11,77 (1H, s largo).

MS (ESI) m/z: 506, 508 (M+H) $^+$.

25 Esempio 46

2-[Trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (46)

(Passaggio 46-1)

Metil 2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato

5 Il composto del titolo (0,563 g, 1,49 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 13-1 utilizzando il composto (A1c) (0,265 g, 1,32 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 3 ed il composto (S13) (0,444 g, 1,99 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 13.

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

10 Hz).

(Passaggio 46-2)

Acido 2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico

15 Il composto del titolo (0,188 g, 0,459 mmol, resa del 93%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando metil 2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (0,210 g, 0,495 mmol) sintetizzato nel passaggio 46-1.

(Passaggio 46-3)

Tert-butil N-[trans-4-[5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]carbammato

20 Il composto del titolo (0,208 g, 0,383 mmol, resa dell'83%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando acido 2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (0,188 g, 0,459 mmol) sintetizzato nel passaggio 46-2.

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

25 MS (APCI) m/z: 544 (M+H)⁺.

(Passaggio 46-4)

2-(Trans-4-amminocicloesil)-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

5 Il composto del titolo (0,064 g, 0,144 mmol, resa del 98%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando tert-butil N-[trans-4-[5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]carbammato (0,080 g, 0,147 mmol) sintetizzato nel passaggio 46-3.

(Passaggio 46-5)

2-[Trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (46)

10 Il composto del titolo (0,038 g, 0,081 mmol, resa del 56%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando 2-(trans-4-amminocicloesil)-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (0,064 g, 0,144 mmol) sintetizzata nel passaggio 46-4.

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

Esempio 47

2-[Trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (47)

(Passaggio 47-1)

20 Metil 2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato

Il composto del titolo (7,99 g, 19,0 mmol, resa del 95%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 13-1 utilizzando il composto (A1d) (3,92 g, 20,0 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 4 ed il composto (S13) (6,70 g, 30,0 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 13.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,02-1,15 (2H, m), 1,26-1,37 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,57 (3H, s), 1,75-1,82 (1H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,03-2,11 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,30-3,47 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,37 (1H, s largo), 7,36 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 442 (M+Na)⁺.

5 (Passaggio 47-2)

Acido 2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico

Il composto del titolo (5,79 g, 14,3 mmol, resa del 75%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando metil 2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (7,99 g, 19,0 mmol) sintetizzato nel passaggio 47-1.

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

(Passaggio 47-3)

15 Tert-butil N-[trans-4-[5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]carbammato

Il composto del titolo (6,09 g, 11,3 mmol, resa del 79%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando acido 2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (5,79 g, 14,3 mmol) sintetizzato nel passaggio 47-2.

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

MS (ESI) m/z: 540 (M+H)⁺.

(Passaggio 47-4)

25 2-(Trans-4-amminocicloesil)-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

Il composto del titolo (6,25 g, 14,2 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando tert-butil N-[trans-4-[5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]carbammato (7,68 g, 14,2 mmol) sintetizzato nel passaggio 47-3.

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

MS (ESI) m/z: 440 (M+H)⁺.

(Passaggio 47-5)

2-[Trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (47)

Il composto del titolo (5,16 g, 11,0 mmol, resa del 78%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando 2-(trans-4-amminocicloesil)-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (6,25 g, 14,2 mmol) sintetizzata nel passaggio 47-4.

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

MS (ESI) m/z: 468 (M+H)⁺.

Questo composto è stato risolto in ciascun enantiomero nelle seguenti condizioni:

colonna: Daicel CHIRALCEL OZ-3 con diametro interno pari a 4,6 mm x 150 mm di lunghezza

solvente di eluizione: n-esano:etanolo:dietilammina = 60:40:0,04 (V/V)

velocità di flusso: 1,00 ml/min

temperatura: 35°C

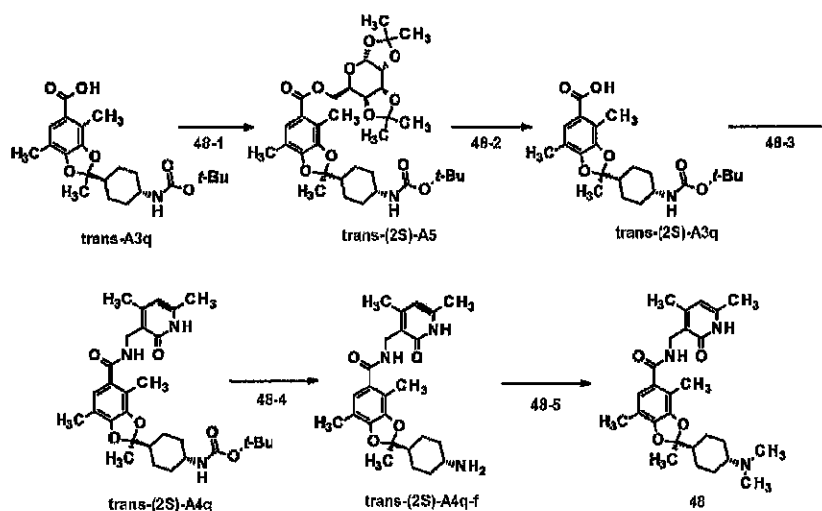
primo picco: 4,5 min (rotazione specifica $[\alpha]_D^{20} = +15,6$ (C = 1,0, cloroformio))

secondo picco: 6,2 min (rotazione specifica $[\alpha]_D^{20} = -15,6$ (C = 1,0, cloroformio))

Esempio 48

(2S)-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (48)

[Formula 40]



5 (Passaggio 48-1)

[(3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametil-5,5a,8a,8b-tetraidro-3aH-di[1,3]diossolo[4,5-a:5',4'-d]piran-5-il]metil (2S)-2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (trans-(2S)-A5)

10 Il composto del titolo (61,5 g, 94,9 mmol, resa dell'80%) è stato ottenuto mediante esterificazione nelle stesse condizioni come nel passaggio 1-3 utilizzando il composto (trans-A3q) (48,0 g, 118 mmol) sintetizzato nel passaggio 47-2 e 1,2:3,4-di-O-isopropiliden- α -D-galattopiranosio (46,2 g, 178 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,02-1,15 (2H, m), 1,25-1,37 (2H, m), 1,33 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,48 (3H, s), 1,52 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,73-1,83 (1H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,32-3,47 (1H, m), 4,14-4,19 (1H, m), 4,29-4,41 (4H, m), 4,42-4,48 (1H, m), 4,62-4,67 (1H, m), 5,56 (1H, $J=5,1$ Hz), 7,39 (1H, s).

15 Questo composto è stato risolto in ciascun diastereoisomero nelle seguenti condizioni:

colonna: Daicel CHIRALPAK ID con diametro interno pari a 4,6 mm x 250 mm di lunghezza

solvente di eluizione: n-esano:2-propanolo = 70:30 (V/V)

velocità di flusso: 1,00 ml/min

temperatura: 40°C

5 primo picco: 7,1 min (rotazione specifica $[\alpha]_D^{20} = -63,1$ (C = 1,0, cloroformio))

secondo picco: 9,0 min (rotazione specifica $[\alpha]_D^{20} = -10,6$ (C = 1,0, cloroformio))

I seguenti passaggi sono stati condotti utilizzando il secondo picco separato utilizzando una colonna preparativa chirale.

(Passaggio 48-2)

10 Acido (2S)-2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (trans-(2S)-A3q)

Il composto del titolo (3,86 g, 9,51 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando il composto (trans-(2S)-A5) (secondo picco, 6,16 g, 9,51 mmol) sintetizzato nel passaggio 48-1.

15 (Passaggio 48-3)

Tert-butil N-[trans-4-[(2S)-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]carbammato (trans-(2S)-A4q)

Il composto del titolo (4,73 g, 8,76 mmol, resa del 92%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando il composto (trans-(2S)-A3q) (3,86 g, 9,51 mmol) sintetizzato nel passaggio 48-2.

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,01-1,13 (2H, m), 1,20-1,35 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,54 (3H, s), 1,70-1,80 (1H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,23 (6H, s), 2,37 (3H, s), 3,30-3,45 (1H, m), 4,37 (1H, d, J=7,9), 4,50 (2H, d, J=6,1 Hz), 5,94 (1H, s), 6,71 (1H, s), 7,08 (1H, t, J=6,1 Hz), 11,86 (1H, s largo).

MS (ESI) m/z: 540 (M+H)⁺.

(Passaggio 48-4)

(2S)-2-(trans-4-amminocicloesil)-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (trans-(2S)-A4q-f)

Il composto del titolo (4,09 g, 8,76 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando il composto (trans-(2S)-A4q) (4,73 g, 8,76 mmol) sintetizzato nel passaggio 48-3.

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,01-1,15 (2H, m), 1,18-1,31 (2H, m), 1,54 (3H, s), 1,71-1,81 (1H, m), 1,85-1,94 (4H, m), 2,10 (3H, s), 2,24 (6H, s), 2,37 (3H, s), 2,57-2,66 (1H, m), 3,71 (2H, s), 4,51 (2H, d, $J=6,1$ Hz), 5,94 (1H, s), 6,71 (1H, s), 7,08-7,14 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 440 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Passaggio 48-5)

10 (2S)-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (48)

Il composto del titolo (3,03 g, 6,48 mmol, resa del 74%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando il composto (trans-(2S)-A4q-f) (4,11 g, 8,82 mmol) sintetizzato nel passaggio 48-4.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,05-1,22 (4H, m), 1,53 (3H, s), 1,70-1,90 (5H, m), 2,02-2,10 (1H, m), 2,07 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,13 (6H, s), 2,17 (3H, s), 4,22 (2H, d, $J=5,5$ Hz), 5,85 (1H, s), 6,66 (1H, s), 7,88 (1H, t, $J=5,5$ Hz), 11,48 (1H, s largo).

MS (ESI) m/z : 468 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Rotazione specifica $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15,6$ ($C = 1,0$, cloroformio)

20 Questo composto è conforme con il composto del primo picco ottenuto nelle condizioni di risoluzione utilizzando una colonna chirale descritta nell'esempio 47.

Esempio 49

2-[(2S,5R)-5-(dimetilammino)tetraidropiran-2-il]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (49)

(Passaggio 49-1)

25 Metil 2-[(2S,5R)-5-(tert-butossicarbonilammino)tetraidropiran-2-il]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato

Il composto del titolo (0,154 g, 0,365 mmol, resa del 37%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 13-1 utilizzando il composto (A1d) (0,196 g, 1,00 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 4 e tert-butil N-[(3R,6S)-6-etiniltetraidropiran-3-il]carbammato (0,338 g, 1,50 mmol) sintetizzato secondo il metodo descritto in WO2007105154.

5 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,21-1,34 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,51-1,62 (1H, m), 1,66 (3H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 2,09-2,18 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,99-3,08 (1H, m), 3,41-3,49 (1H, m), 3,52-3,70 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,14-4,28 (1H, m), 7,38 (1H, s).

(Passaggio 49-2)

Acido 2-[(2S,5R)-5-(tert-butossicarbonilammino)tetraidropiran-2-il]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico

10 Il composto del titolo (0,147 g, 0,365 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando metil 2-[(2S,5R)-5-(tert-butossicarbonilammino)tetraidropiran-2-il]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (0,154 g, 0,365 mmol) sintetizzato nel passaggio 49-1.

15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,24-1,35 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,51-1,63 (1H, m), 1,67 (3H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 2,09-2,18 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,99-3,09 (1H, m), 3,42-3,50 (1H, m), 3,51-3,76 (1H, m), 4,13-4,30 (1H, m), 7,52 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 406 (M-H)⁻.

(Passaggio 49-3)

Tert-butil N-[(3R,6S)-6-[5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-2-il]tetraidropiran-3-il]carbammato

20 Il composto del titolo (0,190 g, 0,351 mmol, resa del 96%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando acido 2-[(2S,5R)-5-(tert-butossicarbonilammino)tetraidropiran-2-il]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (0,147 g, 0,365 mmol) sintetizzato nel passaggio 49-2.

25 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,20-1,32 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,49-1,61 (1H, m), 1,63 (3H, s), 1,77-1,87 (1H, m), 2,08-2,16 (1H, m), 2,12 (3H, s), 2,24 (6H, s), 2,38 (3H, s), 2,98-3,07 (1H, m), 3,39-3,46 (1H, m), 3,53-3,70 (1H, m), 4,13-4,21 (1H, m), 4,22-4,30 (1H, m), 4,50 (2H, d, J=5,5 Hz), 5,94 (1H, s), 6,73 (1H, s), 7,07 (1H, t, J=5,5 Hz), 11,49 (1H, s largo).



MS (APCI) m/z: 542 (M+H)⁺.

(Passaggio 49-4)

2-[(2S,5R)-5-amminotetraidropiran-2-il]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

5 Il composto del titolo (0,143 g, 0,324 mmol, resa del 92%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando tert-butil N-[(3R,6S)-6-[5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-2-il]tetraidropiran-3-il]carbammato (0,190 g, 0,351 mmol) sintetizzato nel passaggio 49-3.

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

MS (APCI) m/z: 442 (M+H)⁺.

(Passaggio 49-5)

15 2-[(2S,5R)-5-(dimetilammino)tetraidropiran-2-il]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (49)

Il composto del titolo (0,128 g, 0,273 mmol, resa dell'84%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando 2-[(2S,5R)-5-amminotetraidropiran-2-il]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (0,143 g, 0,324 mmol) sintetizzata nel passaggio 49-4.

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

MS (APCI) m/z: 470 (M+H)⁺.

Esempio 50

25 2-[Trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-metossi-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (50)

(Passaggio 50-1)

Metil 2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-7-metossi-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato

Il composto del titolo (0,043 g, 0,098 mmol, resa del 27%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 13-1 utilizzando il composto (A1e) (0,077 g, 0,364 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 5 e tert-butil N-(trans-4-etinilcicloesil)carbammato (0,122 g, 0,547 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 13.

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

(Passaggio 50-2)

10 Acido 2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-7-metossi-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico

Il composto del titolo (0,042 g, 0,098 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando metil 2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-7-metossi-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (0,043 g, 0,098 mmol) sintetizzato nel passaggio 50-1.

(Passaggio 50-3)

15 Tert-butil N-[trans-4-[5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-7-metossi-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]carbammato

Il composto del titolo (0,044 g, 0,079 mmol, resa dell'80%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando acido 2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-7-metossi-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (0,042 g, 0,098 mmol) sintetizzato nel passaggio 50-2.

20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,03-1,18 (2H, m), 1,28-1,37 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,56 (3H, s), 1,72-1,82 (1H, m), 1,90-1,97 (2H, m), 2,01-2,09 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,30-3,45 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,39 (1H, d, J=8,0 Hz), 4,52 (2H, d, J=6,1 Hz), 5,96 (1H, s), 6,63 (1H, s), 7,16 (1H, t, J=6,1 Hz), 12,36 (1H, s largo).

MS (APCI) m/z: 556 (M+H)⁺.

(Passaggio 50-4)

2-(Trans-4-amminocicloesil)-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-metossi-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

Il composto del titolo (0,033 g, 0,072 mmol, resa dell'86%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando tert-butil N-[trans-4-[5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-7-metossi-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]carbammato (0,044 g, 0,079 mmol) sintetizzato nel passaggio 50-3. (Passaggio 50-5)

2-[Trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-metossi-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (50)

Il composto del titolo (0,018 g, 0,037 mmol, resa del 51%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando 2-(trans-4-amminocicloesil)-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-metossi-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (0,033 g, 0,072 mmol) sintetizzata nel passaggio 50-4.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,18-1,31 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,76-1,82 (1H, m), 1,92-2,01 (4H, m), 2,11-2,16 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,27 (6H, s), 2,38 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,51 (2H, d, J=6,0 Hz), 5,94 (1H, s), 6,62 (1H, s), 7,11 (1H, t, J=6,1 Hz), 11,47 (1H, s largo), MS (APCI) m/z: 484 (M+H)⁺.

Esempio 51

4,7-Dicloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-metil-2-(1-metil-4-piperidil)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (51)

(Passaggio 51-1)

Tert-butil 4-(4,7-dicloro-5-metossicarbonil-2-metil-1,3-benzodiossol-2-il)piperidin-1-carbossilato

Il composto del titolo (2,81 g, 6,30 mmol, resa dell'83%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-1 utilizzando il composto (E2) (1,80 g, 7,59 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 6 e tert-butil 4-etinilpiperidin-1-carbossilato (2,38 g, 11,4 mmol) sintetizzato secondo il metodo descritto in WO2008156739.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,36-1,44 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,71 (3H, s), 1,81-1,87 (2H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,62-2,73 (2H, m), 3,90 (3H, s), 4,15-4,30 (2H, m), 7,52 (1H, s).

(Passaggio 51-2)

Acido 2-(1-tert-butossicarbonil-4-piperidil)-4,7-dicloro-2-metil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico

Il composto del titolo (2,72 g, 6,29 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando tert-butil 4-(4,7-dicloro-5-metossicarbonil-2-metil-1,3-benzodiossol-2-il)piperidin-1-carbossilato (2,81 g, 6,30 mmol) sintetizzato nel passaggio 51-1.

5 (Passaggio 51-3)

Tert-butil 4-[4,7-dicloro-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2-metil-1,3-benzodiossol-2-il]piperidin-1-carbossilato

Il composto del titolo (2,78 g, 4,91 mmol, resa del 78%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando acido 2-(1-tert-butossicarbonil-4-piperidil)-4,7-dicloro-2-metil-1,3-benzodiossol-5-

10 carbossilico (2,72 g, 6,29 mmol) sintetizzato nel passaggio 51-2.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,33-1,45 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,67 (3H, s), 1,78-1,85 (2H, m), 1,97-2,06 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,59-2,71 (2H, m), 4,09-4,35 (2H, m), 4,53 (2H, d, J=5,5 Hz), 5,96 (1H, s), 7,19 (1H, s), 7,53-7,61 (1H, m).

MS (APCI) m/z: 566 (M+H)⁺.

15 (Passaggio 51-4)

4,7-Dicloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-metil-2-(4-piperidil)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

Il composto del titolo (2,13 g, 4,57 mmol, resa del 93%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando tert-butil 4-(4,7-dicloro-5-metossicarbonil-2-metil-1,3-benzodiossol-2-il)piperidin-1-

20 carbossilato (2,78 g, 4,91 mmol) sintetizzato nel passaggio 51-3. MS (APCI) m/z: 466 (M+H)⁺.

(Passaggio 51-5)

4,7-Dicloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-metil-2-(1-metil-4-piperidil)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (51)



Il composto del titolo (1,04 g, 2,17 mmol, resa del 96%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando 4,7-dicloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-metil-2-(4-piperidil)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (1,05 g, 2,25 mmol) sintetizzata nel passaggio 51-4.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,30-1,43 (2H, m), 1,66-1,72 (2H, m), 1,68 (3H, s), 1,75-1,83 (2H, m), 1,84-1,93 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,76-2,84 (2H, m), 4,23 (2H, d, J=4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,95 (1H, s), 8,32 (1H, t, J=4,9 Hz), 11,50 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 480 (M+H)⁺.

Esempio 52

10 4,7-Dicloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-(1-etil-4-piperidil)-2-metil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (52)

Il composto del titolo (0,757 g, 1,53 mmol, resa del 68%) è stato ottenuto in forma etilica attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando 4,7-dicloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-metil-2-(4-piperidil)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (1,05 g, 2,25 mmol) sintetizzata nel passaggio 51-4 ed acetaldeide (1,48 g, 33,8 mmol).

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,97 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,28-1,42 (2H, m), 1,68 (3H, s), 1,68-1,74 (2H, m), 1,73-1,86 (2H, m), 1,87-1,96 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,22-2,32 (2H, m), 2,88-2,96 (2H, m), 4,23 (2H, d, J=5,5 Hz), 5,86 (1H, s), 6,95 (1H, s), 8,32 (1H, t, J=5,5 Hz), 11,50 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 494 (M+H)⁺.

Esempio 53

20 4,7-Dicloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-metil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (53)

(Passaggio 53-1)

Metil 2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-4,7-dicloro-2-metil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato



Il composto del titolo (0,918 g, 1,92 mmol, resa del 68%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 13-1 utilizzando il composto (E2) (0,721 g, 2,83 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 6 e tert-butyl N-(trans-4-etinilcicloesil)carbammato (0,950 g, 4,25 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 13.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,04-1,18 (2H, m), 1,27-1,40 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,68 (3H, s), 1,82-2,02 (3H, m), 2,03-2,14 (2H, m), 3,32-3,48 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,37 (1H, s largo), 7,51 (1H, s).

(Passaggio 53-2)

Acido 2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-4,7-dicloro-2-metil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico

Il composto del titolo (0,194 g, 0,413 mmol, resa del 92%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando metil 2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-4,7-dicloro-2-metil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (0,215 g, 0,450 mmol) sintetizzato nel passaggio 53-1.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,06-1,20 (2H, m), 1,28-1,43 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,70 (3H, s), 1,84-2,02 (3H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 3,34-3,50 (1H, m), 4,40 (1H, s largo), 7,67 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 444 (M-H)⁻.

(Passaggio 53-3)

15 Tert-butyl N-[trans-4-[4,7-dicloro-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2-metil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]carbammato

Il composto del titolo (0,225 g, 0,384 mmol, resa del 95%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando acido 2-[trans-4-(tert-butossicarbonilammino)cicloesil]-4,7-dicloro-2-metil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (0,190 g, 0,405 mmol) sintetizzato nel passaggio 53-2.

20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,02-1,16 (2H, m), 1,24-1,38 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,65 (3H, s), 1,79-1,98 (3H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,32-3,46 (1H, m), 4,38 (1H, d, J=7,9 Hz), 4,52 (2H, d, J=6,0 Hz), 5,95 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,55 (1H, d, J=6,0 Hz), 11,7 (1H, s largo).

MS(APCI) m/z: 580 (M+H)⁺.

(Passaggio 53-4)

2-(Trans-4-amminocicloesil)-4,7-dicloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-metil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

Il composto del titolo (0,182 g, 0,378 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando tert-butil N-[trans-4-[4,7-dicloro-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2-metil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]carbammato (0,221 g, 0,378 mmol) sintetizzato nel passaggio 53-3.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,03-1,18 (2H, m), 1,21-1,36 (2H, m), 1,66 (3H, s), 1,80-1,98 (5H, m), 2,26 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,59-2,70 (1H, m), 3,71 (2H, s), 4,52 (2H, d, J=6,1 Hz), 5,94 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,54 (1H, t, J=6,1 Hz).

MS(APCI) m/z: 480 (M+H)⁺.

10 (Passaggio 53-5)

4,7-Dicloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-metil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (53)

Il composto del titolo (0,088 g, 0,173 mmol, resa del 46%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando 2-(trans-4-amminocicloesil)-4,7-dicloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-metil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (0,182 g, 0,378 mmol) sintetizzata nel passaggio 53-4.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,15-1,33 (4H, m), 1,66 (3H, s), 1,79-1,89 (1H, m), 1,91-2,04 (4H, m), 2,09-2,20 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,27 (6H, s), 2,37 (3H, s), 4,53 (2H, d, J=5,6 Hz), 5,95 (1H, s), 7,17-7,19 (1H, m), 7,55 (1H, t, J=5,6 Hz), 11,87 (1H, s largo).

MS(APCI) m/z: 508 (M+H)⁺.

20 Esempio 54

4,7-Dicloro-2-[(2S,5R)-5-(dimetilammino)tetraidropiran-2-il]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-metil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (54)

(Passaggio 54-1)

Metil 2-[(2S,5R)-5-(tert-butossicarbonilammino)tetraidropiran-2-il]-4,7-dicloro-2-metil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato

Il composto del titolo (0,496 g, 1,07 mmol, resa del 70%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 13-1 utilizzando il composto (E2) (0,500 g, 1,54 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 6 e tert-butyl N-[(3R,6S)-6-etiniltetraidropiran-3-il]carbammato (0,520 g, 2,31 mmol) sintetizzato secondo il metodo descritto in WO2007105154.

5 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,22-1,36 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,64-1,75 (1H, m), 1,75 (3H, s), 1,82-1,95 (1H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 2,99-3,08 (1H, m), 3,48-3,55 (1H, m), 3,56-3,74 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,10-4,17 (1H, m), 4,25 (1H, s largo), 7,52 (1H, s).

(Passaggio 54-2)

10 Acido 2-[(2S,5R)-5-(tert-butossicarbonilammino)tetraidropiran-2-il]-4,7-dicloro-2-metil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico

Il composto del titolo (0,481 g, 1,07 mmol, resa del 100%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando metil 2-[(2S,5R)-5-(tert-butossicarbonilammino)tetraidropiran-2-il]-4,7-dicloro-2-metil-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (0,496 g, 1,07 mmol) sintetizzato nel passaggio 54-1.

MS (ESI) m/z: 446 (M-H)⁻.

15 (Passaggio 54-3)

Tert-butyl N-[(3R,6S)-6-[4,7-dicloro-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2-metil-1,3-benzodiossol-2-il]tetraidropiran-3-il]carbammato

20 Il composto del titolo (0,336 g, 0,569 mmol, resa del 53%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando acido 2-[(2S,5R)-5-(tert-butossicarbonilammino)tetraidropiran-2-il]-4,7-dicloro-2-metil-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (0,481 g, 1,07 mmol) sintetizzato nel passaggio 54-2.

MS (ESI) m/z: 582 (M+H)⁺.

(Passaggio 54-4)

2-[(2S,5R)-5-amminotetraidropiran-2-il]-4,7-dicloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-metil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide

Il composto del titolo (0,176 g, 0,364 mmol, resa del 64%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando tert-butil N-[(3R,6S)-6-[4,7-dicloro-5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2-metil-1,3-benzodiossol-2-il]tetraidropiran-3-il]carbammato (0,332 g, 0,569 mmol) sintetizzato nel passaggio 54-3.

5 MS (ESI) m/z: 482 (M+H)⁺.

(Passaggio 54-5)

4,7-Dicloro-2-[(2S,5R)-5-(dimetilammino)tetraidropiran-2-il]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-metil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (54)

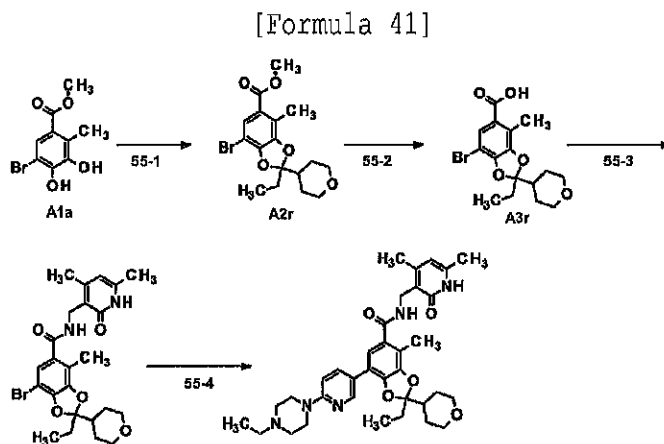
10 Il composto del titolo (0,036 g, 0,070 mmol, resa del 19%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando 2-[(2S,5R)-5-amminotetraidropiran-2-il]-4,7-dicloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-metil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (0,176 g, 0,345 mmol) sintetizzata nel passaggio 54-4.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,70 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,35 (3H, s), 4,43 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,61 (1H, s), 6,98 (1H, s).

15 MS (ESI) m/z: 510 (M+H)⁺.

Esempio 55

N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-etil-7-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-3-piridil]-4-metil-2-(tetraidropiran-4-il)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (55)



(Passaggio 55-1)

Metil 7-bromo-2-etil-4-metil-2-(tetraidropiran-4-il)-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (A2r)

5 Il composto (A1a) (2,50 g, 9,58 mmol) sintetizzato nell'esempio di riferimento 1 è stato disciolto in toluene (100 ml) in atmosfera di azoto. Alla soluzione sono stati aggiunti 1-tetraidropiran-4-ilpropan-1-one (2,15 g, 14,4 mmol) e polvere di montmorillonite K10 (5,00 g) e la miscela è stata fatta rifluire per 12 ore mentre l'acqua viene rimossa utilizzando un apparecchio di Dean-Stark. Il materiale insolubile è stato rimosso mediante filtrazione e il filtrato è stato quindi concentrato a pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (esano:acetato di etile = 90:10) a dare il composto del titolo (0,179 mg, 0,463 mmol, resa del 4,8%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 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).

(Passaggio 55-2)

Acido 7-bromo-2-etil-4-metil-2-(tetraidropiran-4-il)-1,3-benzodiossol-5-carbossilico (A3r)

15 Il composto del titolo (0,122 g, 0,330 mmol, resa del 75%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-2 utilizzando il composto (A2r) (170 mg, 0,441 mmol) sintetizzato nel passaggio 55-1.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 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) $^-$.

(Passaggio 55-3)

5 7-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-etil-4-metil-2-(tetraidropiran-4-il)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (55p)

Il composto del titolo (0,120 g, 0,238 mmol, resa del 72%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 1-3 utilizzando il composto (A3r) (0,122 g, 0,330 mmol) sintetizzato nel passaggio 55-2.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 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).

MS (ESI) m/z : 505, 507 (M+H) $^+$.

(Passaggio 55-4)

15 N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-etil-7-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-3-piridil]-4-metil-2-(tetraidropiran-4-il)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (55)

20 Il composto (55p) (0,110 g, 0,218 mmol) sintetizzato nel passaggio 55-3 è stato disciolto in 1,4-diossano (4,4 ml) e acqua (1,1 ml). Alla soluzione sono stati aggiunti estere pinacologico dell'acido 6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-3-boronic (0,083 g, 0,261 mmol), fosfato di potassio (0,139 g, 0,653 mmol) ed un complesso di [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio(II) dicloruro con diclorometano (1:1) (0,027 g, 0,033 mmol) e la miscela è stata
25 agitata a 80°C per 4 ore in atmosfera di azoto. Dopo il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata filtrata attraverso Celite ed è stato aggiunto acetato di etile al filtrato. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio e con una soluzione salina satura e quindi anidrificato su solfato di sodio. Il solvente è stato separato per distillazione a pressione ridotta e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (esano:metanolo = 100:0 \rightarrow 95:5) a dare il composto del titolo (0,040 g, 0,064 mmol, resa del 30%).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 0,97 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,17 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,52-1,62 (2H, m), 1,68-1,71 (2H, m), 2,00 (2H, 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).

5 MS (ESI) m/z: 616 (M+H)⁺.

Esempio 56

N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-3-piridil]-2,4-dimetil-2-(tetraidropiran-4-il)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (56)

10 Il composto del titolo (0,154 g, 0,256 mmol, resa dell'84%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 55-4 utilizzando il composto (2) (0,150 g, 0,305 mmol) sintetizzato nel passaggio 2-3.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,60 (3H, s), 1,62-1,70 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,15-2,20 (6H, m), 2,36 (2H, 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).

15 MS (ESI) m/z: 602 (M+H)⁺.

Esempio 57

N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-3-piridil]-2,4-dimetil-2-(tetraidrofuran-3-il)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (57)

20 Il composto del titolo (0,130 g, 0,256 mmol, resa dell'82%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 55-4 utilizzando il composto (1) (0,150 g, 0,314 mmol) sintetizzato nel passaggio 1-3.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,62 (3H, s), 1,76-1,87 (1H, m), 1,94-2,05 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,15-2,20 (6H, m), 2,31-2,40 (2H, m), 2,40-2,48 (4H, m), 2,88-2,98 (1H, m), 3,46-3,56 (4H, m), 3,59-3,68 (2H, m), 3,71-3,84 (2H, m), 4,26 (2H, d, J=4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,91 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,05 (1H, s), 7,84 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Hz), 8,13 (1H, t, J=4,9 Hz), 8,47 (1H, d, J=2,4 Hz), 11,48 (1H, s).

25 MS (ESI) m/z: 588 (M+H)⁺.

Esempio 58

7-(Ciclopenten-1-il)-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (58)

5 Il composto del titolo (0,156 g, 0,300 mmol, resa del 64%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 55-4 utilizzando il composto (14) (0,250 g, 0,470 mmol) sintetizzato nell'esempio 14 ed estere pinacolico dell'acido ciclopenten-1-ilboronico (0,137 g, 0,704 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,20-1,34 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,79-1,87 (1H, m), 1,92-2,03 (6H, m), 2,18 (3H, s), 2,22-2,31 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,29 (6H, s), 2,36 (3H, s), 2,47-2,61 (2H, m), 2,66-2,70 (2H, m), 4,43 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,34 (1H, m), 6,83 (1H, s).

10 MS (ESI) m/z: 520 (M+H)⁺.

Esempio 59

2-[Trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-fenil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (59)

15 Il composto del titolo (0,059 g, 0,112 mmol, resa del 29,7%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 55-4 utilizzando il composto (61) (0,200 g, 0,376 mmol) sintetizzato nell'esempio 14 e acido fenilboronico (0,069 g, 0,563 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,22-1,36 (4H, m), 1,61 (3H, s), 1,82-1,92 (1H, m), 1,95-2,07 (4H, m), 2,22-2,31 (1H, m), 2,23 (6H, s), 2,29 (6H, s), 2,37 (3H, s), 4,45 (2H, s), 6,11 (1H, s), 7,12 (1H, s), 7,27-7,31 (1H, m), 7,36-7,43 (2H, m), 7,65-7,70 (2H, m).

20 MS (ESI) m/z: 530 (M+H)⁺.

Esempio 60

7-(Cicloesen-1-il)-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (60)

Il composto del titolo (0,116 g, 0,218 mmol, resa del 46%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 55-4 utilizzando il composto (14) (0,250 g, 0,470 mmol) sintetizzato nell'esempio 14 ed estere pinacolico dell'acido cicloesen-1-boronico (0,147 g, 0,704 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,21-1,32 (4H, m), 1,56 (3H, s), 1,61-1,68 (2H, m), 1,71-1,77 (2H, m), 1,79-1,85 (1H, m), 1,99 (4H, m), 2,17 (3H, s), 2,17-2,20 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,24-2,27 (1H, m), 2,29 (6H, s), 2,34-2,39 (1H, m), 2,36 (3H, s), 4,43 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,22-6,26 (1H, m), 6,82 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 534 (M+H)⁺.

Esempio 61

2-[Trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-3-piridil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (61)

Il composto del titolo (0,195 g, 0,303 mmol, resa del 22%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 55-4 utilizzando il composto (14) (0,750 g, 1,41 mmol) sintetizzato nell'esempio 14.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,11-1,28 (5H, m), 1,58 (3H, s), 1,76-1,93 (4H, m), 2,04-2,09 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,13 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,36 (2H, 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=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)⁺.

Esempio 62

7-(3,6-Diidro-2H-piran-4-il)-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (62)

Il composto del titolo (0,106 g, 0,198 mmol, resa del 42%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 55-4 utilizzando il composto (14) (0,250 g, 0,470 mmol) sintetizzato nell'esempio 14 ed estere pinacolico dell'acido 3,6-diidro-2H-piran-4-boronico (0,148 g, 0,704 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,20-1,33 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,78-1,88 (1H, m), 1,94-2,05 (4H, m), 2,19 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,24 (1H, s largo), 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)⁺.

5 Esempio 63

2-[Trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-[6-(morfolinometil)-3-piridil]-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (63)

10 Il composto del titolo (0,024 g, 0,039 mmol, 2,7% di resa) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 55-4 utilizzando il composto (14) (0,750 g, 1,41 mmol) sintetizzato nell'esempio 14 e acido [6-(morfolinometil)-3-piridil]boronico (0,375 g, 1,69 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,11-1,24 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,77-1,97 (5H, m), 2,05-2,20 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,14 (6H, s), 2,18 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,40-2,46 (4H, m), 3,57-3,66 (6H, m), 4,26 (2H, d, J=4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 7,12 (1H, s), 7,53 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,06 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Hz), 8,15 (1H, t, J=4,9 Hz), 8,83 (1H, d, J=2,4 Hz), 11,48 (1H, s).

15 MS (APCI) m/z: 630 (M+H)⁺.

Esempio 64

2-[Trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-(3-piridil)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (64)

20 Il composto del titolo (0,014 g, 0,026 mmol, 9,9% di resa) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 55-4 utilizzando il composto (14) (0,140 g, 0,263 mmol) sintetizzato nell'esempio 14 e acido piridin-3-boronico (0,048 g, 0,394 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,23-1,38 (4H, m), 1,64 (3H, s), 1,86-1,95 (1H, m), 1,97-2,09 (4H, m), 2,24 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,33 (6H, s), 2,33-2,36 (1H, m), 2,37 (3H, s), 4,46 (2H, s), 6,11 (1H, s), 6,61 (1H, s), 7,19 (1H, s), 7,48-7,52 (1H, m), 8,14-8,18 (1H, m), 8,45-8,47 (1H, m), 8,89-8,91 (1H, m).

25 MS (ESI) m/z: 531 (M+H)⁺.

Esempio 65

2-[Trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-(1-metilpirazol-4-il)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide cloridrato (65)

5 Il composto del titolo (0,107 g, 0,187 mmol, resa del 50%) è stato ottenuto come solido (monocloridrato) attraverso la stessa reazione come nel passaggio 55-4 utilizzando il composto (14) (0,200 g, 0,376 mmol) sintetizzato nell'esempio 14 e 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1H-pirazolo (0,156 g, 0,751 mmol), cui segue la conversione nel cloridrato con acido cloridrico 4 M in acetato di etile.

10 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,37-1,59 (4H, m), 1,66 (3H, s), 1,97-2,04 (1H, m), 2,09-2,20 (4H, m), 2,20 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,83 (6H, s), 3,16-3,27 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,46 (2H, s), 6,20 (1H, s), 7,17 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,98 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 534 (M+H)⁺.

Esempio 66

2-[Trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-vinil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (66)

15 Il composto del titolo (0,171 g, 0,357 mmol, resa del 95%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 55-4 utilizzando il composto (14) (0,200 g, 0,376 mmol) sintetizzato nell'esempio 14 e 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-diossaborolano (0,087 g, 0,563 mmol).

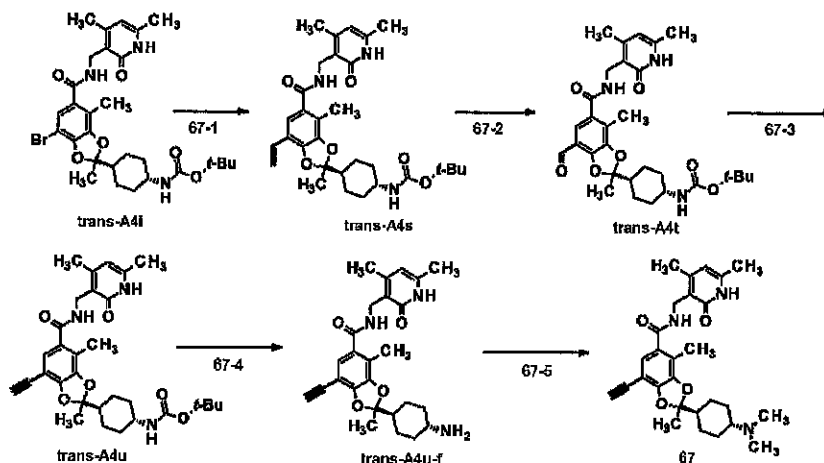
20 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,21-1,35 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 1,95-2,04 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,22-2,28 (1H, m), 2,29 (6H, s), 2,36 (3H, s), 4,43 (2H, s), 5,30 (1H, d, J=12,1 Hz), 5,85 (1H, d, J=17,6 Hz), 6,11 (1H, s), 6,58 (1H, dd, J=17,6, 12,1 Hz), 6,90 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 480 (M+H)⁺.

Esempio 67

2-[Trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-etinil-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (67)

[Formula 42]



(Passaggio 67-1)

Tert-butil

N-[trans-4-[5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-2,4-dimetil-7-vinil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]carbammato (trans-A4s)

5

Il composto del titolo (0,352 g, 0,638 mmol, resa del 97%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nell'esempio 66 utilizzando il composto (trans-A4i) (0,400 g, 0,662 mmol) sintetizzato nel passaggio 13-3.

MS (ESI) m/z: 552 (M+H)⁺.

(Passaggio 67-2)

Tert-butil

N-[trans-4-[5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-7-formil-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]carbammato (trans-A4t)

10

Il composto (trans-A4s) (0,352 g, 0,638 mmol) sintetizzato nel passaggio 67-1 è stato disciolto in tetraidrofurano (6,0 ml) e acqua (3,0 ml). Alla soluzione sono stati aggiunti ossido di osmio microincapsulato (contenuto: approssimativamente al 10%) (0,008 g, 0,032 mmol) e periodato di sodio (0,273 g, 1,28 mmol) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 17 ore. Dopo il completamento della reazione, il materiale insolubile è stato rimosso mediante filtrazione e una soluzione acquosa satura di nitrito di sodio è stata aggiunta al filtrato, cui segue estrazione con acetato

15

di etile. La fase organica è stata lavata con acqua e con una soluzione salina satura e anidrificata su solfato di sodio anidro. Quindi, il solvente è stato separato per distillazione a pressione ridotta e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (esano:acetato di etile = 100:0 → 77:23) a dare il composto del titolo (0,205 g, 0,369 mmol, resa del 58%).

5 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,04-1,15 (2H, m), 1,27-1,37 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,63 (3H, s), 1,79-1,89 (1H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,32-3,44 (1H, m), 4,40 (1H, d, J=7,9 Hz), 4,51 (2H, d, J=6,1 Hz), 5,96 (1H, s), 7,27-7,30 (1H, t, J=6,1 Hz), 7,31 (1H, s), 10,02 (1H, s), 11,87 (1H, s largo).

MS (ESI) m/z: 554 (M+H)⁺.

(Passaggio 67-3)

10 Tert-butil N-[trans-4-[5-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metilcarbamoil]-7-etinil-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-2-il]cicloesil]carbammato (trans-A4u)

Il composto (trans-A4s) (0,200 g, 0,361 mmol) sintetizzato nel passaggio 67-2 è stato disciolto in metanolo (6 ml). Alla soluzione è stato aggiunto carbonato di potassio (0,100 g, 0,379 mmol) e una soluzione di dimetil (1-diazo-2-ossopropil)fosfonato (0,073 g, 0,379 mmol) in metanolo (6 ml) è stata aggiunta gradualmente goccia a goccia
 15 raffreddando con ghiaccio. La soluzione di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 17 ore e concentrata a pressione ridotta. Al residuo ottenuto, è stato aggiunto acetato di etile e lo strato organico è stato lavato con acqua e con una soluzione salina satura e anidrificato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato separato per distillazione a pressione ridotta a dare il composto del titolo (0,154 g, 0,279 mmol, resa del 77%).

20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,01-1,15 (2H, m), 1,24-1,37 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,59 (3H, s), 1,73-1,85 (1H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,37 (3H, s), 3,17 (1H, s), 3,32-3,45 (1H, m), 4,38 (1H, d, J=7,9 Hz), 4,49 (2H, d, J=6,1 Hz), 5,96 (1H, s), 6,97 (1H, s), 7,25 (1H, t, J=6,1 Hz), 11,90 (1H, s largo).

MS (ESI) m/z: 550 (M+H)⁺.

(Passaggio 67-4)

25 2-(Trans-4-amminocicloesil)-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-etinil-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (trans-(2S)-A4u-f)

Il composto del titolo (0,123 g, 0,273 mmol, resa del 98%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-4 utilizzando il composto (trans-A4u) (0,154 g, 0,279 mmol) sintetizzato nel passaggio 67-3.

MS (ESI) m/z: 450 (M+H)⁺.

(Passaggio 67-5)

5 2-[Trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-etinil-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (67)

Il composto del titolo (0,053 g, 0,111 mmol, resa del 41%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 3-5 utilizzando il composto (trans-A4u-f) (0,123 g, 0,273 mmol) sintetizzato nel passaggio 67-4.

10 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,22-1,38 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 1,88-2,12 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,24-2,29 (1H, m), 2,30 (6H, s), 2,35 (3H, s), 3,62 (1H, s), 4,41 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,90 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 478 (M+H)⁺.

Esempio 68

7-Ciclopropil-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (68)

15 Il composto del titolo (0,007 g, 0,014 mmol, resa del 3,7%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 55-4 utilizzando il composto (14) (0,200 g, 0,376 mmol) sintetizzato nell'esempio 14 e acido ciclopropilboronico (0,048 g, 0,563 mmol).

20 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 0,73-0,77 (2H, m), 0,84-0,89 (2H, m), 1,24-1,32 (4H, m), 1,55 (3H, s), 1,77-1,84 (2H, m), 1,95-2,05 (4H, m), 2,14 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,32-2,35 (1H, m), 2,33 (6H, s), 2,35 (3H, s), 4,41 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,51 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 494 (M+H)⁺.

Esempio 69

2-[Trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-piridil]-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (69)

Il composto del titolo (0,256 g, 0,408 mmol, resa del 29%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 55-4 utilizzando il composto (14) (0,750 g, 1,41 mmol) sintetizzato nell'esempio 14 e 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-2-piridil]piperazina (0,513 g, 1,69 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,10-1,25 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,78-1,95 (5H, m), 2,01-2,09 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,14 (6H, s), 2,18 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,35-2,45 (4H, m), 3,48-3,54 (4H, m), 4,26 (2H, d, J=4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,97 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,05 (1H, s), 7,15 (1H, s), 8,14 (1H, t, J=4,9 Hz), 8,16 (1H, d, J=5,5 Hz), 11,47 (1H, s).
MS (APCI) m/z: 629 (M+H)⁺.

Esempio 70

2-[Trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-tiazol-5-il-1,3-benzodiossol-5-carbossammide cloridrato (70)

Il composto del titolo (0,015 g, 0,027 mmol, 9,4% di resa) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 55-4 utilizzando il composto (14) (0,150 g, 0,282 mmol) sintetizzato nell'esempio 14 ed estere pinacolico dell'acido tiazol-5-boronico (0,089 g, 0,423 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,35-1,52 (2H, m), 1,52-1,65 (2H, m), 1,73 (3H, s), 2,05-2,25 (5H, m), 2,30 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,62 (3H, s), 2,83 (6H, s), 3,18-3,30 (1H, m), 4,59 (2H, s), 6,99 (1H, s), 7,56 (1H, s), 8,67 (1H, s), 9,73 (1H, s).
MS (ESI) m/z: 537 (M+H)⁺.

Esempio 71

2-[Trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-(1-metil-3,6-diidro-2H-piridin-4-il)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (71)

Il composto del titolo (0,144 g, 0,263 mmol, resa del 70%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 55-4 utilizzando il composto (14) (0,200 g, 0,376 mmol) sintetizzato nell'esempio 14 e 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-3,6-diidro-2H-piridina (0,126 g, 0,563 mmol).

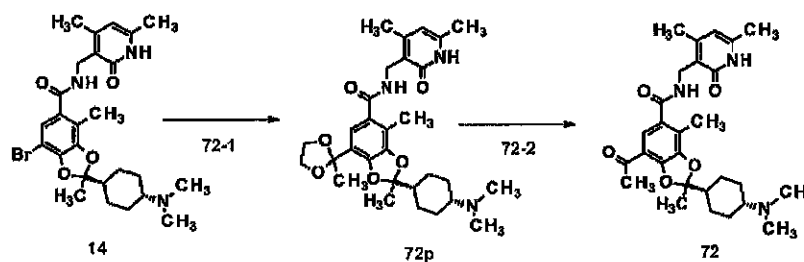
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,19-1,33 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,79-1,86 (1H, m), 1,94-2,05 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,20-2,30 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,29 (6H, s), 2,35 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,57-2,61 (2H, m), 2,67-2,71 (2H, m), 3,11-3,14 (2H, m), 4,43 (2H, s), 6,29-6,32 (1H, m), 6,60 (1H, s), 6,87 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 549 (M+H)⁺.

Esempio 72

7-Acetil-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide cloridrato (72)

[Formula 43]



5

(Passaggio 72-1)

2-[Trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-(2-metil-1,3-diossolan-2-il)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (72p)

Ad una soluzione del composto (14) (500 mg, 0,939 mmol) sintetizzato nell'esempio 14 in etilenglicole (4 ml), sono stati aggiunti acetato di palladio (0,011 g, 0,047 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,039 g, 0,094 mmol), etilenglicol monovinililere (0,165 g, 1,88 mmol) e trietilammina (0,143 g, 1,41 mmol) e la miscela è stata fatta reagire a 110°C per 3 ore in un apparecchio di reazione a microonde. Dopo il completamento della reazione, acetato di etile è stato aggiunto a questa e lo strato organico è stato lavato con acqua e con una soluzione salina satura e anidrificato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato separato per distillazione a pressione ridotta e il residuo ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice basica (acetato di etile:metanolo = 100:0 → 81:19) a dare il composto del titolo (0,104 g, 0,192 mmol, resa del 21%).

15

MS (ESI) m/z : 540 (M+H)⁺.

(Passaggio 72-2)

7-Acetil-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide cloridrato (72)

5 Il composto (72p) (0,104 g, 0,192 mmol) sintetizzato nel passaggio 72-1 è stato disciolto in tetraidrofurano (4 ml). Alla soluzione è stato aggiunto acido cloridrico 1 M (0,404 ml, 0,404 mmol) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 8 ore. Dopo il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata neutralizzata e resa debolmente alcalina con una soluzione acquosa di idrossido di sodio 1 M. Alla soluzione di reazione è stato aggiunto acetato di etile e lo strato organico è stato lavato con acqua e con una soluzione salina satura e anidrificato su solfato di sodio anidro. Il solvente è stato separato per distillazione a pressione ridotta e il residuo ottenuto è stato quindi disciolto in acetato di etile. Alla soluzione è stata aggiunta una soluzione 4 M di acido cloridrico in 1,4-diossano (0,050 ml) ed il solido depositato è stato filtrato a dare il composto del titolo (0,085 g, 0,160 mmol, resa dell'83%) come monocloridrato.

10 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,37-1,57 (4H, m), 1,69 (3H, s), 2,00-2,07 (1H, m), 2,10-2,19 (4H, m), 2,25 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,84 (6H, s), 3,18-3,28 (1H, m), 4,47 (2H, s), 6,32 (1H, s), 7,41 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 496 (M+H)⁺.

Esempio 73

15 2-[Trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4-etil-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-3-piridil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide cloridrato (73)

Il composto del titolo (0,062 g, 0,086 mmol, resa del 32%) è stato ottenuto come dicloridrato attraverso la stessa reazione come nel passaggio 55-4 utilizzando il composto (17) (0,145 g, 0,265 mmol) sintetizzato nell'esempio 17, cui segue la conversione nel cloridrato mediante l'aggiunta di acido cloridrico 4 M in acetato di etile (0,060 ml).

20 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,17 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,22 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,34-1,51 (4H, m), 1,63 (3H, s), 1,90-1,99 (1H, m), 2,05-2,15 (4H, m), 2,23 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,54 (2H, 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=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)⁺.

25 Esempio 74

2-[Trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-7-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-3-piridil]-2,4-dimetil-N-[(6-metil-2-osso-4-propil-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (74)

Il composto del titolo (0,090 g, 0,134 mmol, resa del 37%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 55-4 utilizzando il composto (18) (0,205 g, 0,366 mmol) sintetizzato nell'esempio 18.

5 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,02 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,15 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,24-1,34 (4H, m), 1,60-1,68 (2H, m), 1,62 (3H, s), 1,83-1,91 (1H, m), 1,97-2,07 (4H, m), 2,20-2,28 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,28 (6H, s), 2,50 (2H, 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, 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)⁺.

Esempio 75

10 2-[Trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4-etil-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-(1-metilpirazol-4-il)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide cloridrato (75)

Il composto del titolo (0,052 g, 0,090 mmol, resa del 25%) è stato ottenuto come monocloridrato attraverso la stessa reazione come nel passaggio 55-4 utilizzando il composto (17) (0,200 g, 0,366 mmol) sintetizzato nell'esempio 17 e 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1H-pirazolo (0,089 g, 0,423 mmol), cui segue la conversione nel cloridrato mediante l'aggiunta di acido cloridrico 4 M in acetato di etile (0,041 ml).

15 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,23 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,37-1,59 (4H, m), 1,66 (3H, s), 1,97-2,04 (1H, m), 2,10-2,18 (4H, m), 2,20 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,74 (2H, 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)⁺.

20 Esempio 76

2-[Trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-etil-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (76)

Il composto del titolo (0,054 g, 0,111 mmol, resa del 36%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione di idrogenazione come nell'esempio 23 utilizzando il composto (66) (150 mg, 0,313 mmol) sintetizzato nell'esempio 66.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,16 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,20-1,35 (4H, m), 1,55 (3H, s), 1,75-1,85 (1H, m), 1,94-2,06 (4H, m), 2,16 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,27-2,32 (1H, m), 2,31 (6H, s), 2,36 (3H, s), 2,51 (2H, m), 4,42 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,71 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 482 (M+H)⁺.

5 Esempio 77

(2R)-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-3-piridil]-2,4-dimetil-2-(morfolinometil)-1,3-benzodiossol-5-carbossammide (77)

Il composto del titolo (11,2 g, 18,1 mmol, resa del 70%) è stato ottenuto attraverso la stessa reazione come nel passaggio 55-4 utilizzando il composto (45) (13,2 g, 26,0 mmol) sintetizzato nel passaggio 45-4.

10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,68 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,18 (3H, s), 5,67 (2H, 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, s largo).

MS (ESI) m/z: 617 (M+H)⁺.

15 Rotazione specifica $[\alpha]_D^{20} = -38,9$ (C = 1,0, cloroformio)

Esempio 78

(2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide cloridrato (78)

20 Al composto (35) (0,205 g, 0,420 mmol) sintetizzato nell'esempio 35, acetone (8,12 ml) ed una soluzione acquosa di acido cloridrico 5,88 mol/l (0,071 ml, 0,420 mmol) sono stati aggiunti a temperatura ambiente. Quindi, la miscela è stata agitata a 40°C per approssimativamente 20 h e agitata ulteriormente a temperatura ambiente per approssimativamente 0,5 h ed il solido depositato è stato quindi raccolto mediante filtrazione. Quindi, il solido è stato fatto essiccare per una notte a temperatura ambiente a dare il composto del titolo (0,218 g, velocità di recupero: 99%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,16-1,31 (2H, m), 1,38-1,53 (2H, m), 1,62 (3H, s), 1,87-1,99 (3H, m), 2,02-2,11 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,65 (3H, s), 2,66 (3H, s), 3,08-3,19 (1H, m), 4,22 (2H, d, J=4,8 Hz), 5,86 (1H, s), 6,86 (1H, s), 8,14 (1H, t, J=4,8 Hz), 10,31 (1H, s largo), 11,48 (1H, s).

Analisi analitica elementare calcolata per C₂₆H₃₄ClN₃O₄·HCl: C, 59,54; H, 6,73; N, 8,01; Cl, 13,52. Trovata: C, 55,73; H, 7,01; N, 7,52; Cl, 12,36.

Esempio 79

(2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide acido metansolfonico (79)

Al composto (35) (0,205 g, 0,420 mmol) sintetizzato nell'esempio 35, acetone (8,14 ml) ed una soluzione acquosa 5,93 mol/l di acido metansolfonico (0,071 ml, 0,420 mmol) sono stati aggiunti a temperatura ambiente. Quindi, la miscela è stata agitata a 40°C per approssimativamente 20 h e agitata ulteriormente a temperatura ambiente per approssimativamente 0,5 h ed il solido depositato è stato quindi raccolto mediante filtrazione. Quindi, il solido è stato fatto essiccare per una notte a temperatura ambiente a dare il composto del titolo (0,240 g, velocità di recupero: 99%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,17-1,31 (2H, m), 1,37-1,52 (2H, m), 1,62 (3H, s), 1,88-2,07 (5H, m), 2,09-2,14 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,72 (3H, s), 3,41 (1H, s), 4,22 (2H, d, J=5,4 Hz), 5,84-5,87 (1H, m), 6,87 (1H, s largo), 8,14 (1H, t, J=5,4 Hz), 9,36 (1H, s largo), 11,48 (1H, s).

Analisi analitica elementare calcolata per C₂₆H₃₄ClN₃O₄·CH₄O₃S: C, 55,52; H, 6,56; N, 7,19; Cl, 6,07; S, 5,49. Trovata: C, 54,11; H, 6,65; N, 7,00; Cl, 5,86; S, 5,40.

Esempio 80

(2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide p-toluensolfonato (80)

Al composto (35) (0,202 g, 0,414 mmol) sintetizzato nell'esempio 35, acetone (7,97 ml) e una soluzione acquosa 4,00 mol/l di acido p-toluensolfonico (0,103 ml, 0,414 mmol) sono stati aggiunti a temperatura ambiente. Quindi, la miscela è stata agitata a 40°C per approssimativamente 20 h e agitata ulteriormente a temperatura ambiente per

approssimativamente 0,5 h ed il solido depositato è stato quindi raccolto mediante filtrazione. Quindi, il solido è stato fatto essiccare per una notte a temperatura ambiente a dare il composto del titolo (0,256 g, velocità di recupero: 99%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,15-1,32 (2H, m), 1,36-1,50 (2H, m), 1,62 (3H, s), 1,88-2,06 (5H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,71 (3H, s), 3,10-3,22 (1H, m), 4,22 (2H, d, J=5,0 Hz), 5,86 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,11 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,48 (2H, d, J=8,2 Hz), 8,14 (1H, t, J=5,0 Hz), 9,31 (1H, s largo), 11,48 (1H, s).

Analisi analitica elementare calcolata per C₂₆H₃₄ClN₃O₄·C₇H₈O₃S: C, 60,03; H, 6,41; N, 6,36; Cl, 5,37; S, 4,86. Trovata: C, 58,81; H, 6,48; N, 6,21; Cl, 5,32; S, 4,85.

Esempio 81

(2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide emifumarato (81)

Al composto (35) (0,200 g, 0,411 mmol) sintetizzato nell'esempio 35, acido fumarico (0,024 g, 0,205 mmol) e acetato di etile (8,01 ml) sono stati aggiunti a temperatura ambiente. Quindi, la miscela è stata agitata a 40°C per approssimativamente 20 h e agitata ulteriormente a temperatura ambiente per approssimativamente 0,5 h ed il solido depositato è stato quindi raccolto mediante filtrazione. Quindi, il solido è stato fatto essiccare per una notte a temperatura ambiente a dare il composto del titolo (0,222 g, velocità di recupero: 99%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,10-1,34 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,80-1,96 (5H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,33 (6H, s), 2,41-2,50 (2H, m), 4,22 (2H, d, J=5,1 Hz), 5,85 (1H, s), 6,45 (1H, s), 6,85 (1H, s), 8,13 (1H, t, J=5,1 Hz), 11,48 (1H, s).

Analisi analitica elementare calcolata per C₂₆H₃₄ClN₃O₄·1/2C₄H₄O₄: C, 61,59; H, 6,64; N, 7,70; Cl, 6,49. Trovata: C, 59,64; H, 6,75; N, 7,46; Cl, 6,24.

Esempio 82

(2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide emi-L-tartrato (82)

Al composto (35) (0,202 g, 0,414 mmol) sintetizzato nell'esempio 35, acido L-tartarico (0,031 g, 0,208 mmol) ed acetone (8,09 ml) sono stati aggiunti a temperatura ambiente. Quindi, la miscela è stata agitata a 40°C per

approssimativamente 20 h e agitata ulteriormente a temperatura ambiente per approssimativamente 0,5 h e il solido depositato è stato quindi raccolto mediante filtrazione. Quindi, il solido è stato fatto essiccare per una notte a temperatura ambiente a dare il composto del titolo (0,233 mg, velocità di recupero: 99%).

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,10-1,37 (4H, m), 1,61 (3H, s), 1,81-1,98 (5H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,39 (6H, s), 2,52-2,63 (1H, m), 3,86 (1H, s), 4,22 (2H, d, $J=4,8$ Hz), 5,85 (1H, s), 6,85 (1H, s), 8,13 (1H, t, $J=4,8$ Hz), 11,48 (1H, s largo).

Analisi analitica elementare calcolata per $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_4 \cdot 1/2\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$: C, 59,73; H, 6,62; N, 7,46; Cl, 6,30. Trovata: C, 57,71; H, 6,77; N, 7,14; Cl, 6,06.

Esempio 83

10 (2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide fosfato (83)

Al composto (35) (0,205 g, 0,421 mmol) sintetizzato nell'esempio 35, acetone (8,11 ml) e una soluzione acquosa 4,01 mol/l di acido fosforico (0,105 ml, 0,421 mmol) sono stati aggiunti a temperatura ambiente. Quindi, la miscela è stata agitata a 40°C per approssimativamente 20 h e agitata ulteriormente a temperatura ambiente per approssimativamente 0,5 h e il solido depositato è stato quindi raccolto mediante filtrazione. Quindi, il solido è stato fatto essiccare per una notte a temperatura ambiente a dare il composto del titolo (0,244 g, velocità di recupero: 99%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,11-1,38 (4H, m), 1,61 (3H, s), 1,81-2,00 (5H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,39 (6H, s), 2,53-2,65 (1H, m), 4,21 (2H, d, $J=4,8$ Hz), 5,86 (1H, s), 6,85 (1H, s), 8,13 (1H, t, $J=4,8$ Hz).

20 Analisi analitica elementare calcolata per $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$: C, 53,29; H, 6,36; N, 7,17; Cl, 6,05; P, 5,29. Trovata: C, 51,10; H, 6,45; N, 7,04; Cl, 5,90; P, 5,15.

Esempio 84

(2S)-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide solfato (84)

25 Al composto (48) (0,200 g, 0,428 mmol) sintetizzato nell'esempio 48, 1-propanolo (2,00 ml) e una soluzione acquosa 5,79 mol/l di acido solforico (0,078 ml, 0,449 mmol) sono stati aggiunti a temperatura ambiente. Quindi, la



miscela è stata agitata a 40°C per approssimativamente 20 h e agitata ulteriormente a temperatura ambiente per approssimativamente 0,5 h e il solido depositato è stato quindi raccolto mediante filtrazione. Quindi, il solido è stato fatto essiccare per una notte a temperatura ambiente a dare il composto del titolo (0,182 g, velocità di recupero: 75%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,15-1,30 (2H, m), 1,33-1,48 (2H, m), 1,55 (3H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 1,90-2,04 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,11 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,67 (6H, s), 3,00-3,14 (1H, m), 4,22 (2H, d, J=5,0 Hz), 5,86 (1H, s), 6,68 (1H, s), 7,87 (1H, t, J=5,0 Hz), 9,51 (1H, s largo).

Analisi analitica elementare calcolata per C₂₇H₃₇N₃O₄·H₂SO₄: C, 57,32; H, 6,95; N, 7,43; S, 5,67. Trovata: C, 55,75; H, 7,17; N, 7,10; S, 5,05.

Esempio 85

10 (2S)-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide metansolfonato (85)

Al composto (48) (0,202 g, 0,431 mmol) sintetizzato nell'esempio 48, acetone (2,02 ml) e una soluzione acquosa 5,93 mol/l di acido metansolfonico (0,076 ml, 0,451 mmol) sono stati aggiunti a temperatura ambiente. Quindi, la miscela è stata agitata a 40°C per approssimativamente 20 h e agitata ulteriormente a temperatura ambiente per approssimativamente 0,5 h e il solido depositato è stato quindi raccolto mediante filtrazione. Quindi, il solido è stato fatto essiccare per una notte a temperatura ambiente a dare il composto del titolo (0,216 g, velocità di recupero: 89%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,16-1,30 (2H, m), 1,35-1,50 (2H, m), 1,56 (3H, s), 1,80-1,91 (1H, m), 1,91-2,05 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,11 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,71 (3H, s), 3,09-3,21 (1H, m), 4,22 (2H, d, J=5,1 Hz), 5,86 (1H, s), 6,68 (1H, s), 7,88 (1H, t, J=5,1 Hz), 9,37 (1H, s largo), 11,48 (1H, s).

20 Analisi analitica elementare calcolata per C₂₇H₃₇N₃O₄·CH₄O₃S: C, 59,65; H, 7,33; N, 7,45; S, 5,69. Trovata: C, 58,05, H, 7,32; N, 7,19; S, 5,54.

Esempio 86

(2S)-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide emifumarato (86)

Al composto (48) (0,202 g, 0,431 mmol) sintetizzato nell'esempio 48, acido fumarico (0,027 mg, 0,233 mmol) e acetato di etile (2,02 ml) sono stati aggiunti a temperatura ambiente. Quindi, la miscela è stata agitata a 40°C per approssimativamente 20 h e agitata ulteriormente a temperatura ambiente per approssimativamente 0,5 h e il solido depositato è stato quindi raccolto mediante filtrazione. Quindi, il solido è stato fatto essiccare per una notte a temperatura ambiente a dare il composto del titolo (0,219 g, velocità di recupero: 97%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,11-1,33 (4H, m), 1,54 (3H, s), 1,73-1,84 (1H, m), 1,85-1,96 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,34 (6H, s), 2,43-2,50 (1H, m), 4,22 (2H, d, J=5,2 Hz), 5,85 (1H, s), 6,46 (1H, s), 6,67 (1H, s), 7,86 (1H, t, J=5,2 Hz), 11,46 (1H, s).

Analisi analitica elementare calcolata per C₂₇H₃₇N₃O₄·1/2C₄H₄O₄: C, 66,26; H, 7,48; N, 7,99. Trovata: C, 63,02, H, 7,62; N, 7,51.

Esempio 87

(2S)-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide maleato (87)

Al composto (48) (0,201 g, 0,430 mmol) sintetizzato nell'esempio 48, acido maleico (0,053 g, 0,457 mmol) e acetato di etile (2,01 ml) sono stati aggiunti a temperatura ambiente. Quindi, la miscela è stata agitata a 40°C per approssimativamente 20 h e agitata ulteriormente a temperatura ambiente per approssimativamente 0,5 h e il solido depositato è stato quindi raccolto mediante filtrazione. Quindi, il solido è stato fatto essiccare per una notte a temperatura ambiente a dare il composto del titolo (0,210 g, velocità di recupero: 84%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,15-1,31 (2H, m), 1,35-1,50 (2H, m), 1,56 (3H, s), 1,81-1,91 (1H, m), 1,91-2,05 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,11 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,71 (6H, s), 3,09-3,21 (1H, m), 4,22 (2H, d, J=5,0 Hz), 5,86 (1H, s), 6,03 (2H, s), 6,69 (1H, s), 7,87 (1H, t, J=5,0 Hz), 9,33 (1H, s largo), 11,47 (1H, s largo).

Analisi analitica elementare calcolata per C₂₇H₃₇N₃O₄·C₄H₄O₄: C, 63,79; H, 7,08; N, 7,20. Trovata: C, 62,09, H, 7,13; N, 6,99

Esempio 88



(2S)-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide emisuccinato (88)

Al composto (48) (0,201 g, 0,431 mmol) sintetizzato nell'esempio 48, acido succinico (0,027 g, 0,229 mmol) e acetato di etile (2,01 ml) sono stati aggiunti a temperatura ambiente. Quindi, la miscela è stata agitata a 40°C per approssimativamente 20 h e agitata ulteriormente a temperatura ambiente per approssimativamente 0,5 h e il solido depositato è stato quindi raccolto mediante filtrazione. Quindi, il solido è stato fatto essiccare per una notte a temperatura ambiente a dare il composto del titolo (0,214 g, velocità di recupero: 94%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,06-1,31 (4H, m), 1,54 (3H, s), 1,72-1,83 (1H, m), 1,83-1,94 (4H, m), 2,07 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,29 (6H, s), 2,32 (2H, s), 2,34-2,41 (1H, m), 4,22 (2H, d, J=4,8 Hz), 5,85 (1H, s), 6,67 (1H, s), 7,86 (1H, t, J=4,8 Hz), 11,47 (1H, s largo).

Analisi analitica elementare calcolata per C₂₇H₃₇N₃O₄ · 1/2C₄H₆O₄: C, 66,13; H, 7,65; N, 7,98. Trovata: C, 63,03, H, 7,78; N, 7,51.

[Esempio di prova 1]

Valutazione dell'attività inibitoria della metiltransferasi EZH1

25 µl ciascuno delle soluzioni di reazione contenenti varie concentrazioni dei composti degli esempi da 1 a 77 (Tris 50 mM (pH 8,8), MgCl₂ 5 mM, ditiotreitolo 4 mM, albumina sierica bovina allo 0,005%, biotina-peptide H3 0,75 µM, PRC2-EZH1 8 ng/µl, S-adenosil-L-metionina 1 µM, adenosil-L-metionina 0,2 µM, S-[metil-³H]- (PerkinElmer, Inc., #NET155H), dimetilsolfossido all'1% e composti 25-0,0061 µM) sono stati aggiunti a ciascun pozzetto di FlashPlate HTS PLUS con streptavidina da 384 pozzetti (PerkinElmer, Inc., #SMP410A001PK) ed incubati a temperatura ambiente per 2 ore. Quindi, ciascun pozzetto è stato lavato con 50 µl di un tampone di lavaggio (Tris 50 mM (pH 7,6) e NaCl 150 mM) per due volte. Quindi, la radioattività residua è stata misurata utilizzando TopCount NXT HTS (PerkinElmer, Inc., modello C384V01). In base alla radioattività residua misurata, il grado di inibizione enzimatica da parte dei composti degli esempi da 1 a 77 è stato misurato a ciascuna concentrazione e i dati ottenuti sono stati analizzati con il programma di analisi statistica medica GraphPad PRISM (GraphPad Software, Inc.) per calcolare i valori di IC₅₀. Il complesso PRC2-EZH1 è stato acquistato da Reaction Biology Corp. (#HMT-25-115). Biotina-peptide H3 è stato preparato mediante

la sintesi di una sequenza dalle posizioni 12 a 40 della proteina istonica umana H3 (GGKAPRKQLATKAARKSAPATGGVKKPHR), cui segue biotilazione amminotermiale.

[Esempio di prova 2]

Valutazione dell'attività inibitoria della metiltransferasi EZH2

5 25 µl ciascuno delle soluzioni di reazione contenenti varie concentrazioni dei composti degli esempi da 1 a 77 (Tris 50 mM (pH 8,8), MgCl₂ 5 mM, ditiotreitolo 4 mM, albumina sierica bovina allo 0,005%, biotina-peptide H3 0,75 µM, PRC2-EZH2 8 ng/ml, S-adenosil-L-metionina 1 µM, adenosil-L-metionina 0,1 µM, S-[metil-³H]- (PerkinElmer, Inc., #NET155H), dimetilsolfossido all'1% e composti 25-0,0061 µM) sono stati aggiunti a ciascun pozzetto di FlashPlate HTS PLUS con streptavidina da 384 pozzetti (PerkinElmer, Inc., #SMP410A001PK) ed incubati a temperatura ambiente per 2 ore. Quindi, ciascun pozzetto è stato lavato con 50 µl di un tampone di lavaggio (Tris 50 mM (pH 7,6) e NaCl 150 mM) per due volte. Quindi, la radioattività residua è stata misurata utilizzando TopCount NXT HTS (PerkinElmer, Inc., modello C384V01). In base alla radioattività residua misurata, il grado di inibizione enzimatica da parte dei composti degli esempi da 1 a 77 è stato misurato a ciascuna concentrazione e i dati ottenuti sono stati analizzati con il programma di analisi statistica medica GraphPad PRISM per calcolare i valori di IC50. Il complesso PRC2-EZH2 è stato preparato secondo il metodo di Cao R. et al. (Mol. Cell. 15, 57-67 (2004)).

15 [Esempio di prova 3]

Valutazione dell'attività inibitoria di H3K27me3 intracellulare

20 Le cellule HCT116 sono state inoculate a 1500 cellule/90 µl/pozzetto ad una piastra da 96 pozzetti (IWAKI, #3860-096) e sottoposte a coltura per una notte a 37°C. Le cellule HCT116 sono state acquistate da American Type Culture Collection (ATCC). Quindi, 10 µl di ciascuna delle soluzioni contenenti i composti degli esempi da 1 a 77 sono stati aggiunti a ciascun pozzetto e le cellule sono state sottoposte a coltura a 37°C per 3 giorni. H3K27me3 intracellulare è stato quantificato utilizzando il kit di rilevamento cellulare di H3K27me3 AlphaLISA (PerkinElmer, Inc., #AL722F). Le cellule così sottoposte a coltura in ciascun pozzetto sono state lavate con 100 µl di PBS. Il tampone di lisi Cell-Histone diluito 6 volte con PBS è stato aggiunto a queste a 80 µl/pozzetto e la piastra è stata quindi incubata a temperatura ambiente per 15 min mentre era in agitazione. Quindi, il tampone di estrazione Cell-Histone è stato aggiunto a questa a

40 µl/pozzetto e la piastra è stata incubata a temperatura ambiente per 10 minuti mentre era in agitazione. 10 µl di soluzione di reazione sono stati trasferiti da ciascun pozzetto a ciascun pozzetto di una piastra da 384 pozzetti (PerkinElmer, Inc., #6008350). Una soluzione miscelata di sfere accettrici anti-H3K27me3 AlphaLISA/anticorpo biotinitato anti-istone H3 (carbossiterminale) è stata aggiunta a questa a 3,3 µl/pozzetto e la piastra è stata incubata a temperatura ambiente per 60 minuti. Quindi, sfere donatrici rivestite con streptavidina (SA) sono state aggiunte a questa a 3,3 µl/pozzetto e la piastra è stata incubata a temperatura ambiente per 30 minuti con la piastra protetta dalla luce. I segnali sono stati misurati utilizzando il lettore EnVision 2104 Multilabel (PerkinElmer, Inc.). Il grado di inibizione di H3K27me3 da parte dei composti degli esempi da 1 a 77 è stato misurato a ciascuna concentrazione e i dati ottenuti sono stati analizzati con il programma di analisi statistica medica GraphPad PRISM per calcolare i valori di IC50.

I risultati degli esempi di prova 1 a 3 vengono mostrati nelle tabelle 1-1 e 1-2.

[Tabella 1-1]

Esempio	Esempio di prova 1 CON EZH1 IC ₅₀ (µM)	Esempio di prova 2 CON EZH2 IC ₅₀ (µM)	Esempio di prova 3 Inibizione di H3K27me3 (HCT116) IC ₅₀ (µM)	Esempio	Esempio di prova 1 CON EZH1 IC ₅₀ (µM)	Esempio di prova 2 CON EZH2 IC ₅₀ (µM)	Esempio di prova 3 Inibizione di H3K27me3 (HCT116) IC ₅₀ (µM)
1	0,14	0,024	0,029	2	0,052	0,022	0,009
3	0,66	0,03	0,026	4	0,13	0,025	0,0083
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

[Tabella 1-2]

Esempio	Esempio di prova 1 CON EZH1 IC ₅₀ (μ M)	Esempio di prova 2 CON EZH2 IC ₅₀ (μ M)	Esempio di prova 3 Inibizione di H3K27me3 (HCT116) IC ₅₀ (μ M)	Esempio	Esempio di prova 1 CON EZH1 IC ₅₀ (μ M)	Esempio di prova 2 CON EZH2 IC ₅₀ (μ M)	Esempio di prova 3 Inibizione di H3K27me3 (HCT116) IC ₅₀ (μ M)
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				



[Esempio di prova 4]

Valutazione dell'attività di inibizione della crescita cellulare

Le cellule sono state acquistate da ATCC (G401 (tumore rabdoide di derivazione renale umana), HepG2, LNCaP, LS180, MV4;11, NCI-H1563, NCI-H1703, NCI-H520, NCI-H522, NCI-N87, RS4;11 e THP-1), da Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) (KARPAS-422 (linfoma diffuso a grandi cellule B umano mutante in Y641N di EZH2) e KOPN8) e da Health Science Research Resource Bank (OVMANA). I mezzi per la coltura di ciascuna linea cellulare utilizzata sono stati un mezzo EMEM arricchito con FBS al 10% (LS180 e HepG2), un terreno 5A di McCoy arricchito con FBS al 10% (G401 (linea cellulare di tumore rabdoide insufficiente in SNF5, una subunità del complesso SWI/SNF)), un terreno RPMI 1640 arricchito con FBS al 10% (KOPN8, RS4;11, MV4;11, NCI-H1703, NCI-N87, NCI-H522, THP-1, LNCaP, OVMANA, NCI-H520, e NCI-H1563) ed un terreno RPMI 1640 arricchito con FBS al 20% (KARPAS-422). Durante il periodo di prova, DMSO (concentrazione finale: 0,1%) o una soluzione del composto dell'esempio 14 in DMSO (concentrazione finale: 1 μ M (concentrazione finale di DMSO: 0,1%) sono stati aggiunti al mezzo e le cellule di ciascuna linea sono state sottoposte a coltura a 37°C sotto CO₂ al 5%. Le cellule sottoposte a coltura di ciascuna linea sono state inoculate in una piastra da coltura da 6 pozzetti per la coltura cellulare e sottocoltivate per un totale di da 10 giorni a 11 giorni mentre il passaggio o la sostituzione del mezzo sono stati realizzati a intervalli di da 3 giorni a 4 giorni. Quindi, le cellule sono state inoculate in una piastra da saggio da 96 pozzetti. Il giorno dell'inoculo, nella piastra da saggio da 96 pozzetti (data dell'inoculo) e 4 giorni o 5 giorni più tardi (data di determinazione dell'effetto), la reazione è stata condotta utilizzando il reagente del saggio di vitalità cellulare luminescente CellTiter-Glo (Promega Corp., #G7573) o il sistema di saggio di luminescenza ATPlite 1 step (PerkinElmer, Inc., #6016739) secondo il manuale allegato. Quindi, l'intensità della luminescenza di ciascun pozzetto è stata misurata utilizzando un lettore per piastre (EnVision, PerkinElmer, Inc.). Il grado di inibizione della crescita cellulare è stato calcolato dall'intensità della luminescenza di un gruppo arricchito nel campione (T_s) e di un gruppo arricchito in DMSO (C_s) misurata alla data dell'inoculo e di un gruppo arricchito nel campione (T) e di un gruppo arricchito in DMSO (C) misurata alla data di determinazione dell'effetto secondo la seguente espressione:

$$\text{grado di inibizione della crescita cellulare (\%)} = \{1 - (T - T_s) / (C - C_s)\} \times 100$$

Quando il numero di cellule nel gruppo arricchito nel campione è ridotto alla data di determinazione in confronto alla data dell'inoculo ($T < T_S$), un effetto citocida è stato calcolato secondo la seguente espressione:

$$\text{tasso di attività citocida (\%)} = (T - T_S) / T_S \times (-100)$$

I risultati vengono mostrati nella tabella 2.

[Tabella 2]

Tipo di cancro	Linea cellulare	Grado di inibizione della crescita cellulare	Tasso di attività citocida
linfoma	KARPAS-422	>100%	100%
tumore rabdoide	G401	>100%	100%
leucemia	KOPN8	>100%	99%
leucemia	RS4;11	>100%	94%
leucemia	MV4;11	>100%	88%
cancro del polmone	NCI-H1703	>100%	49%
cancro dello stomaco	NCI-N87	>100%	15%
cancro del polmone	NCI-H522	>100%	13%
leucemia	THP-1	>100%	7%
cancro della prostata	LNCaP	>100%	6%
cancro del colon-retto	LS180	>100%	6%
cancro ovarico	OVMANA	95%	-
cancro del polmone	NCI-H520	80%	-
cancro del fegato	HepG2	78%	-
cancro del polmone	NCI-H1563	56%	-

Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

[Esempio di prova 5]

Valutazione dell'attività antitumorale nei confronti del modello con trapianto per via sottocutanea del linfoma diffuso a grandi cellule B umano mutante in Y641N di EZH2 KARPAS-422

5 Le cellule KARPAS-422 di linfoma diffuso a grandi cellule B umano mutante in Y641N di EZH2 sono state trapiantate per via sottocutanea in una quantità di 2×10^7 cellule/testa agli addomi di destra di topi SCID di sesso femminile. Dopo 30 giorni, i topi sono stati raggruppati in base ai loro presunti volumi tumorali (asse principale \times asse secondario \times asse secondario/2) e pesi corporei. Le cellule KARPAS-422 sono state acquistate da DSMZ. I topi SCID di sesso femminile sono stati acquistati da Charles River Laboratories Japan Inc. Dal giorno dopo il raggruppamento, il composto dell'esempio 14 o il composto dell'esempio 34 sono stati somministrati per via orale ad una dose regolata a 5
10 mg/kg/giorno, 25 mg/kg/giorno o 200 mg/kg/giorno una volta al giorno per 14 giorni consecutivi (ogni giorno \times 14) come regime di dosaggio. Il volume tumorale di ciascun individuo è stato misurato dalla data di raggruppamento a 45 giorni più tardi (data di completamento della prova).

[Esempio di prova 6]

15 Valutazione dell'attività antitumorale nei confronti del modello con trapianto per via sottocutanea del tumore rabdoide di derivazione renale umana mutante per delezione in SNF5 G401

Le cellule G401 del tumore rabdoide di derivazione renale umana mutante per delezione in SNF5 sono state trapiantate per via sottocutanea in una quantità di 1×10^7 cellule/testa agli addomi di destra di topi BALB/c-nu/nu di sesso femminile. Dopo 23 giorni, i topi sono stati raggruppati in base ai loro presunti volumi tumorali e pesi corporei. Le cellule G401 sono state acquistate da ATCC. I topi BALB/c-nu/nu di sesso femminile sono stati acquistati da Charles River
20 Laboratories Japan Inc. Dal giorno dopo il raggruppamento, il composto dell'esempio 14 o il composto dell'esempio 34 sono stati somministrati per via orale ad una dose regolata a 50 mg/kg/giorno o a 200 mg/kg/giorno una volta al giorno per 12 giorni consecutivi (ogni giorno \times 12) come regime di dosaggio. Il volume tumorale di ciascun individuo è stato misurato dalla data di raggruppamento a 36 giorni più tardi (data di completamento della prova).

25 L'attività antitumorale nei confronti dei modelli con trapianto per via sottocutanea di linfoma diffuso a grandi cellule B umano mutante in Y641N di EZH2 KARPAS-422 nell'esempio di prova 5 e l'attività antitumorale nei confronti

dei modelli con trapianto per via sottocutanea di tumore rabdoide di derivazione renale umana G401 nell'esempio di prova 6 sono state calcolate alle loro rispettive date di completamento della prova secondo la seguente espressione:

$$\text{grado di inibizione della crescita tumorale (\%)} = (1 - \text{TVcT}/\text{TVcC}) \times 100$$

TVC = volume tumorale di ciascun individuo alla data di completamento della prova – volume tumorale di ciascun individuo alla data di raggruppamento

TVcT: TVC medio del gruppo di somministrazione dei farmaci

TVcC: TVC medio del gruppo di non somministrazione

Per quanto riguarda un gruppo il cui grado di inibizione della crescita tumorale superava il 100% (indicato con > 100%), il grado di regressione del tumore è stato calcolato secondo la seguente espressione:

$$\text{grado di regressione tumorale (\%)} = \text{valore medio di } (1 - (\text{volume tumorale di ciascun individuo alla data di completamento della prova} / \text{volume tumorale di ciascun individuo alla data di raggruppamento})) \times 100$$

[Esempio di prova 7]

Valutazione dell'attività antitumorale nei confronti del modello con trapianto per via sottocutanea di cancro del colon-retto umano LS180

Le cellule LS180 del cancro del colon-retto umano sono state trapiantate per via sottocutanea in una quantità di 5×10^6 cellule/testa agli addomi di destra di topi SCID di sesso femminile. Dopo 3 giorni, i topi sono stati raggruppati in base ai loro presunti volumi tumorali e pesi corporei. Le cellule LS180 sono state acquistate da ATCC. I topi SCID di sesso femminile sono stati acquistati da Charles River Laboratories Japan Inc. Dal giorno dopo il raggruppamento, il composto dell'esempio 34 è stato somministrato per via orale ad una dose regolata a 50 mg/kg/giorno o a 200 mg/kg/giorno due volte al giorno per 13 giorni consecutivi (due volte al giorno \times 13) come regime di dosaggio. Il volume tumorale di ciascun individuo è stato misurato dalla data di raggruppamento a 17 giorni più tardi (data di completamento della prova).

[Esempio di prova 8]

Valutazione dell'attività antitumorale nei confronti del modello con trapianto per via sottocutanea di cancro umano dello stomaco NCI-N87

Le cellule NCI-N87 di cancro umano dello stomaco sono state trapiantate per via sottocutanea in una quantità di 8×10^6 cellule/testa agli addomi di destra di topi BALB/c-nu/nu di sesso femminile. Dopo 12 giorni, i topi sono stati raggruppati in base ai loro presunti volumi tumorali e pesi corporei. Le cellule NCI-N87 sono state acquistate da ATCC. I topi BALB/c-nu/nu di sesso femminile sono stati acquistati da Charles River Laboratories Japan Inc. Dal giorno dopo il raggruppamento, il composto dell'esempio 34 è stato somministrato per via orale ad una dose regolata a 50 mg/kg/giorno o a 200 mg/kg/giorno una volta al giorno per 28 giorni consecutivi (ogni giorno \times 28) come regime di dosaggio. Il volume tumorale di ciascun individuo è stato misurato dalla data di raggruppamento a 82 giorni più tardi (data di completamento della prova).

L'attività antitumorale nei confronti dei modelli con trapianto per via sottocutanea di cancro del colon-retto umano LS180 nell'esempio di prova 7 e l'attività antitumorale nei confronti dei modelli con trapianto per via sottocutanea di cancro umano dello stomaco NCI-N87 nell'esempio di prova 8 sono state calcolate alle loro rispettive date di completamento della prova secondo la seguente espressione:

$$\text{grado di inibizione della crescita tumorale (\%)} = (1 - \text{TV Ct} / \text{TV Cc}) \times 100$$

TVC = volume tumorale di ciascun individuo alla data di completamento della prova – volume tumorale di ciascun individuo alla data di raggruppamento

TV Ct: TVC medio del gruppo di somministrazione dei farmaci

TV Cc: TVC medio del gruppo di non somministrazione

I risultati degli esempi di prova da 5 ad 8 vengono mostrati nella tabella 3.

[Tabella 3]

Tipo di cancro	Linea cellulare	Dose (mg/kg)	Regime di dosaggio	Composto dell'esempio 14		Composto dell'esempio 34		Composto dell'esempio 15		Composto dell'esempio 35	
				Grado di inibizione della crescita tumorale	Grado di regressione del tumore	Grado di inibizione della crescita tumorale	Grado di regressione del tumore	Grado di inibizione della crescita tumorale	Grado di regressione del tumore	Grado di inibizione della crescita tumorale	Grado di regressione del tumore
		5	QD×14	26%	-	44%	-	54%	-	52%	-

Esempio di prova 5 linfoma	KARPAS-422	25	QD×14	80%	-	50%	76%	-	>100%	27%	>100%	14%
		200	QD×14	>100%	>100%	52%	>100%	-	-	-	-	-
Esempio di prova 6 tumore rabdoide	G401	50	QD×12	>100%	19%	22%	>100%	22%	-	-	-	-
		200	QD×12	>100%	29%	17%	>100%	17%	-	-	-	-
Esempio di prova 7	LS180	50	BID×13	-	-	-	8%	-	-	-	-	-
		200	BID×13	-	-	-	73%	-	-	-	-	-



Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

<p>cancri del colon-retto</p> <p>Esempio di prova 8 cancri dello stomaco</p>	NCI-N87	50	QDx28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		200	QDx28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

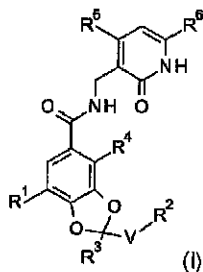


Applicabilità industriale

Il composto rappresentato dalla formula generale (I) della presente invenzione o il suo sale farmacologicamente accettabile hanno un effetto inibitorio eccellente sull'attività di EZH1 e/o di EZH2 e come tali sono utili come farmaci terapeutici per tumori.

RIVENDICAZIONI

1. Un composto rappresentato dalla formula generale (I) o un suo sale farmacologicamente accettabile:



5 in cui R¹ rappresenta un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo C₁-C₆alchile avente facoltativamente da 1 a 3 atomi di alogeno, un gruppo C₁-C₆alcoossi avente facoltativamente da 1 a 3 atomi di alogeno, un gruppo C₃-C₆cicloalchile, un gruppo C₁-C₆alchilcarbonile, un gruppo C₂-C₆alchenile, un gruppo C₂-C₆alchinile, un gruppo C₃-C₆cicloalchenile, un gruppo fenile, un gruppo eterociclico aromatico a 5 o a 6 termini avente nell'anello da 1 a 3 eteroatomi scelti indipendentemente nel gruppo composto da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, ed un atomo di zolfo, o un gruppo eterociclico alifatico a 5 o a 6 termini avente facoltativamente un legame insaturo in una porzione dell'anello ed avente nell'anello 1 o 2 eteroatomi scelti indipendentemente nel gruppo composto da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, ed un atomo di zolfo, in cui il gruppo fenile, il gruppo eterociclico aromatico a 5 o a 6 termini, ed il gruppo eterociclico alifatico a 5 o a 6 termini avente facoltativamente un legame insaturo in una porzione dell'anello hanno ciascuno facoltativamente da 1 a 3 sostituenti scelti indipendentemente tra il gruppo A descritto sotto,

V rappresenta un legame singolo, un gruppo C₁-C₆alchilene, o un gruppo ossi-C₁-C₆alchilene,

15 R² rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo C₁-C₆alchile, un gruppo C₃-C₆cicloalchile, un gruppo biciclo-C₃-C₃cicloalchile, un gruppo eterociclico alifatico a 5 o a 6 termini avente nell'anello 1 o 2 eteroatomi scelti indipendentemente nel gruppo composto da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, ed un atomo di zolfo, o un gruppo ad anello spiro contenente due anelli spiro fusi scelti indipendentemente nel gruppo composto da un anello eterociclico alifatico da 4 a 6 termini avente nell'anello 1 o 2 eteroatomi scelti indipendentemente nel gruppo composto da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, ed un atomo di zolfo ed un anello C₃-C₆cicloalchile, in cui il gruppo C₁-C₆alchile, il

gruppo C₃-C₆cicloalchile, il gruppo biciclo-C₅-C₈cicloalchile, il gruppo eterociclico alifatico a 5 o a 6 termini, ed il gruppo ad anello spiro hanno ciascuno facoltativamente da 1 a 3 sostituenti scelti indipendentemente tra il gruppo C descritto sotto,

R³ rappresenta un gruppo C₁-C₆alchile,

5 R⁴ rappresenta un atomo di alogeno o un gruppo C₁-C₆alchile avente facoltativamente da 1 a 3 atomi di alogeno,

R⁵ rappresenta un gruppo C₁-C₆alchile o un gruppo C₁-C₆alcossi,

R⁶ rappresenta un gruppo C₁-C₆alchile,

10 il gruppo A consiste di un atomo di alogeno, un gruppo C₁-C₆alchile, un gruppo C₁-C₆alcossi, ed un gruppo eterociclico alifatico a 5 o a 6 termini avente nell'anello 1 o 2 eteroatomi scelti indipendentemente nel gruppo composto da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, ed un atomo di zolfo, in cui il gruppo C₁-C₆alchile, il gruppo C₁-C₆alcossi, ed il gruppo eterociclico alifatico a 5 o a 6 termini hanno ciascuno facoltativamente da 1 a 3 sostituenti scelti indipendentemente tra il gruppo B descritto sotto,

15 il gruppo B consiste di un atomo di alogeno, un gruppo C₁-C₆alchile, ed un gruppo eterociclico alifatico a 5 o a 6 termini avente nell'anello 1 o 2 eteroatomi scelti indipendentemente nel gruppo composto da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, ed un atomo di zolfo, e

20 il gruppo C consiste di un gruppo idrossi, un gruppo formile, un gruppo C₁-C₆alchile, un gruppo C₁-C₆alchilcarbonile, un gruppo C₁-C₆alcossi, un gruppo C₁-C₆alchilsolfonile, -NR²⁰R²¹, un gruppo C₁-C₆alcossi-C₁-C₆alchile, un gruppo di-C₁-C₆alchilammino-C₁-C₆alchile, ed un gruppo eterociclico alifatico da 4 a 6 termini avente nell'anello 1 o 2 eteroatomi scelti indipendentemente nel gruppo composto da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, ed un atomo di zolfo, in cui R²⁰ e R²¹ rappresentano ciascuno indipendentemente un atomo di idrogeno, un gruppo formile, o un gruppo C₁-C₆alchile.

2. Composto secondo la rivendicazione 1 o suo sale farmacologicamente accettabile, in cui nella formula (I),

25 R¹ rappresenta un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo C₁-C₆alchile, un gruppo C₁-C₆alcossi, un gruppo C₃-C₆cicloalchile, un gruppo C₂-C₆alchenile, un gruppo C₂-C₆alchinile, un gruppo fenile, un gruppo C₃-C₆cicloalchenile, un gruppo eterociclico aromatico a 5 o a 6 termini avente nell'anello da 1 a 3 eteroatomi scelti

indipendentemente nel gruppo composto da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, ed un atomo di zolfo, o un gruppo eterociclico alifatico a 5 o a 6 termini avente facoltativamente un legame insaturo in una porzione dell'anello ed avente nell'anello 1 o 2 eteroatomi scelti indipendentemente nel gruppo composto da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, ed un atomo di zolfo.

5 3. Composto secondo le rivendicazioni 1 o 2 o suo sale farmacologicamente accettabile, in cui
R¹ rappresenta un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo metile, un gruppo etile, un gruppo metossi, un gruppo etossi, un gruppo ciclopropile, un gruppo vinile, un gruppo acetilene, un gruppo fenile, un gruppo cicloesenile, un gruppo diidropiranile, o un gruppo tiazolile.

10 4. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3 o suo sale farmacologicamente accettabile, in cui
R² rappresenta un gruppo C₁-C₆alchile, un gruppo C₃-C₆cicloalchile, o un gruppo eterociclico alifatico a 5 o a 6 termini avente nell'anello 1 o 2 eteroatomi scelti indipendentemente nel gruppo composto da un atomo di azoto, un atomo di ossigeno, ed un atomo di zolfo, in cui il gruppo C₁-C₆alchile, il gruppo C₃-C₆cicloalchile, ed il gruppo eterociclico alifatico a 5 o a 6 termini hanno ciascuno facoltativamente da 1 a 3 sostituenti scelti indipendentemente nel gruppo composto da un gruppo C₁-C₆alchile, un gruppo C₁-C₆alchilsolfonile, un gruppo C₁-C₆alchilammino, ed un gruppo di-C₁-C₆alchilammino.

15 5. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4 o suo sale farmacologicamente accettabile, in cui
V rappresenta un legame singolo o un gruppo metilene,
R² rappresenta un gruppo metile, un gruppo cicloesile, un gruppo tetraidropiranile, o un gruppo piperidile, e
20 R³ rappresenta un gruppo metile, in cui il gruppo cicloesile, il gruppo tetraidropiranile, ed il gruppo piperidile
hanno ciascuno un sostituyente scelto indipendentemente nel gruppo composto da un gruppo metile, un gruppo etile, un gruppo etilsolfonile, un gruppo metilammino, un gruppo dimetilammino, ed un gruppo etilmetilammino.

6. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui il composto è un composto scelto tra il seguente gruppo o un suo sale farmacologicamente accettabile:
25 7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-(1-etil-4-piperidil)-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

7-bromo-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

(2R)-7-bromo-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

5 7-bromo-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4-metossi-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

7-bromo-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4-etil-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

10 7-bromo-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-2,4-dimetil-N-[(6-metil-2-osso-4-propil-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

7-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-[trans-4-[N-etil(N-metil)ammino]cicloesil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

7-bromo-2-[cis-4-(dimetilammino)cicloesil]metil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

15 7-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-2-[trans-4-(metilammino)cicloesil]-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

7-cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

20 (2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

7-cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4-metossi-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

7-cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4-etil-6-metil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

- 2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-fluoro-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,
- 2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,
- 5 (2S)-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,
- 4,7-dicloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-metil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,
- 7-(ciclopenten-1-il)-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-10 2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,
- 2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-fenil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,
- 7-(cicloesen-1-il)-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-10 2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,
- 15 7-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,
- 2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-7-vinil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,
- 2-(trans-4-(dimetilammino)cicloesil)-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-etinil-2,4-dimetil-20 1,3-benzodiossol-5-carbossammide,
- 7-ciclopropil-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,
- 2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide, e

2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-etil-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide.

7. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui il composto viene scelto dal seguente gruppo o un suo sale farmacologicamente accettabile:

5 7-bromo-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

(2R)-7-bromo-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

10 7-cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

(2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

15 (2S)-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4,7-trimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

4,7-dicloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2-metil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide,

20 2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide, e

2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-7-etil-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide.

8. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui il composto è (2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide o un suo sale
25 farmacologicamente accettabile.

9. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui il composto è (2R)-7-cloro-2-[trans-4-(dimetilammino)cicloesil]-N-[(4,6-dimetil-2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)metil]-2,4-dimetil-1,3-benzodiossol-5-carbossammide p-toluensolfonato.
10. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9 o suo sale farmacologicamente accettabile per uso in terapia.
- 5 11. Una composizione farmaceutica comprendente un composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9 o un suo sale farmacologicamente accettabile come principio attivo.
12. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9 o suo sale farmacologicamente accettabile per uso come inibitore dell'attività enzimatica di EZH1 e/o di EZH2.
13. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9 o suo sale farmacologicamente accettabile per uso come agente terapeutico per tumori che è in grado di trattare il tumore inibendo l'attività enzimatica di EZH1 e/o di EZH2.
- 10 14. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9 o suo sale farmacologicamente accettabile per uso come agente antitumorale.
- 15 15. Composto o suo sale farmacologicamente accettabile per l'uso secondo la rivendicazione 14, in cui il tumore è linfoma, un tumore rabdoide, leucemia, cancro del polmone, cancro dello stomaco, cancro della prostata, cancro del colon-retto, cancro ovarico, o cancro del fegato.

Il sottoscritto dichiara che la presente
traduzione è conforme al testo originale.


Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)