

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 960 374**

51 Int. Cl.:

C07D 498/14 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2017** **PCT/US2017/068314**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2018** **WO18119444**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2017** **E 17832671 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2023** **EP 3559007**

54 Título: **Compuestos de sulfonamida con actividad inhibidora de la TNAP**

30 Prioridad:

23.12.2016 US 201662438722 P

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

04.03.2024

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (50.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP y
SANFORD BURNHAM PREBYS MEDICAL
DISCOVERY INSTITUTE (50.0%)

72 Inventor/es:

MIYAZAKI, SHOJIRO;
INUI, MASAHARU;
KUROSAKI, YASUNOBU;
YAMAMOTO, YUKO;
IZUMI, MASANORI;
SOMA, KAORI;
PINKERTON, ANTHONY B. y
KISHIDA, MASAMICHI

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 960 374 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de sulfonamida con actividad inhibidora de la TNAP

Referencia cruzada a la solicitud relacionada

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de EE. UU. n.º 62/438 722, presentada el 23 de diciembre de 2016.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de sulfonamida o a una sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene una excelente actividad inhibidora de la fosfatasa alcalina no específica tisular (en lo sucesivo, TNAP, "tissue non-specific alkaline phosphatase").

La presente invención también se refiere a un agente terapéutico y/o profiláctico (preferentemente un agente terapéutico) para el pseudoxantoma elástico (PXE), la calcificación arterial generalizada de la infancia (CAGI), la displasia craneometafisaria (DCM), la osificación del ligamento amarillo (OLA), la osificación del ligamentum flavum, la calcificación arterial por deficiencia de CD73 (CADC), la calcificación de articulaciones y arterias (CALAA), la artrosis deformante, la artrosis, la anquilosis articular, la calcificación arterial infantil idiopática (CAII), la espondilitis anquilosante (EA), la calcinosis tumoral (CT), la heteroplasia ósea progresiva (HOP), el síndrome de Keutel, la calcificación vascular asociada a la insuficiencia renal crónica (incluidas la glomerulonefritis, la nefropatía por IgA, la nefropatía hipertensiva y la nefropatía diabética) y la hiperplasia paratiroidea secundaria, la calcificación metastásica, la calcifilaxis, la tendinitis calcificante del músculo longus colli, la fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), la estenosis aórtica calcificante, la pericarditis calcúlosa, la calcificación vascular aterosclerótica, la arteriopatía urémica calcificante (AUC), la enfermedad de Kawasaki, la calcificación debida a la obesidad y el envejecimiento, la calcificación arterial tibial, la metástasis ósea, la calcificación protésica, la enfermedad de Paget, la calcificación idiopática de los ganglios basales (CIGB), la osificación heterotópica (OH), la enfermedad de la válvula aórtica calcificada (estenosis de la válvula aórtica), la tendinitis calcificada, la osificación del ligamento longitudinal posterior (OLLP), la osificación del ligamento longitudinal anterior (OLLA), la hiperostosis esquelética idiopática difusa (HEID), la calcificación meniscal o la calcificación peritoneal, que comprende el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.

La presente invención se refiere además a un compuesto o una composición que comprende el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo para su uso en el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades mencionadas.

Descripción de la técnica relacionada

La calcificación *in vivo* está estrictamente regulada por el equilibrio de la activación entre osteoblastos y osteoclastos, las concentraciones de fósforo y calcio en plasma, y la hormona paratiroidea o la vitamina D secretada para mantener la homeostasis de estas concentraciones (bibliografía no relacionada con patentes 1). La calcificación ectópica se encuentra en enfermedades como, por ejemplo, el pseudoxantoma elástico (PXE), la calcificación arterial generalizada de la infancia (CAGI), la displasia craneometafisaria (DCM), la osificación del ligamento amarillo (OLA), la osificación del ligamentum flavum, la calcificación arterial por deficiencia de CD73 (CADC), la calcificación de articulaciones y arterias (CALAA), la artrosis deformante, la artrosis, la anquilosis articular, la calcificación arterial infantil idiopática (CAII), la espondilitis anquilosante (EA), la calcinosis tumoral (CT), la heteroplasia ósea progresiva (HOP), el síndrome de Keutel, la calcificación vascular asociada a insuficiencia renal crónica (incluidas la glomerulonefritis, la nefropatía por IgA, la nefropatía hipertensiva y la nefropatía diabética) y la hiperplasia paratiroidea secundaria, la calcificación metastásica, la calcifilaxis, la tendinitis calcificante del músculo longus colli, la fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), la estenosis aórtica calcificante, la pericarditis calcúlosa, la calcificación vascular aterosclerótica, la arteriopatía urémica calcificante (AUC), la enfermedad de Kawasaki, la calcificación debida a la obesidad y el envejecimiento, la calcificación arterial tibial, la metástasis ósea, la calcificación protésica, la enfermedad de Paget, la calcificación idiopática de los ganglios basales, la osificación heterotópica, la valvulopatía aórtica calcificada (estenosis de la válvula aórtica), la tendinitis calcificada, la osificación del ligamento longitudinal posterior, la osificación del ligamento longitudinal anterior, la hiperostosis esquelética idiopática difusa, la calcificación meniscal y la calcificación peritoneal. En estas afecciones patológicas, la calcificación en tejidos (vasos sanguíneos, tejidos blandos, etc.) que normalmente no están calcificados está causada por el fallo del mecanismo regulador antes mencionado, y se sabe que conlleva una reducción significativa de la calidad de vida (CdV) debido a la limitación de la actividad y a un aumento del riesgo cardiovascular (bibliografía no relacionada con patentes 2 y 3). Ningún agente terapéutico existente es eficaz para la calcificación ectópica. Por lo tanto, existen necesidades médicas no cubiertas muy elevadas para esta enfermedad (bibliografía no relacionada con patentes 4).

La TNAP, una de las fosfatasas alcalinas, incluye formas unidas a la membrana y formas secretoras. La TNAP se expresa en el hueso, el hígado y el riñón, y tiene una alta expresión sobre todo en las vesículas de la matriz de los condrocitos y los osteoblastos. Se sabe que esta enzima desempeña un papel importante en la calcificación *in vivo* a través de la degradación del pirofosfato, que es un factor endógeno anticalcificación (bibliografía no relacionada con

patentes 5). Un gran número de informes muestran el aumento del nivel de expresión o la actividad elevada de TNAP en los lugares lesionados de la calcificación ectópica, y la calcificación ectópica también se produce en ratones que sobreexpresan TNAP humana, lo que sugiere la importancia de TNAP para la calcificación ectópica (bibliografía no relacionada con patentes 6 y 7). Así, se considera que la inhibición de la TNAP eleva las concentraciones de pirofosfato en la sangre y en los tejidos e inhibe la calcificación ectópica (bibliografía no relacionada con patentes 8).

Se sabe que algunos compuestos tienen actividad inhibidora de la TNAP (véase, por ejemplo, la bibliografía de patentes 1 y 2 y, la bibliografía no relacionada con patentes 9 a 12). Entre ellos, se divulgan compuestos que tienen parcialmente un esqueleto común. No obstante, aún no se ha divulgado un compuesto que tenga un anillo de 7 miembros condensado con un anillo de piridina.

10 *Bibliografía de patentes*

Bibliografía de patentes 1: Publicación internacional n.º WO 2009/017863 (PCT/US2008/063106)

Bibliografía de patentes 2: Publicación internacional n.º WO 2013/126608 (publicación de patente de EE. UU. n.º 2015-0011551)

Bibliografía no relacionada con patentes

15 Bibliografía no relacionada con patentes 1: J. Bone Miner. Res., 2006, vol. 24, págs. 176-181

Bibliografía no relacionada con patentes 2: Clin. Kidney J., 2014, vol. 7, págs. 167-173

Bibliografía no relacionada con patentes 3: Eur. Heart. J., 2014, vol. 35, págs. 1515-1525.

Bibliografía no relacionada con patentes 4: Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis., 2014, vol. 7, págs. 161-168

Bibliografía no relacionada con patentes 5: J. Histochem. Cytochem., 2002, vol. 50, págs. 333-340

20 Bibliografía no relacionada con patentes 6: J. Am. Soc. Nephrol., 2004, vol. 15, págs. 1392-1401

Bibliografía no relacionada con patentes 7: J. Bone Miner. Res., 2013, vol. 7, págs. 1587-1598

Bibliografía no relacionada con patentes 8: J. Bone Miner. Res., 2007, vol. 22, págs. 1700-1710

Bibliografía no relacionada con patentes 9: Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, vol. 19, págs. 222-225

Bibliografía no relacionada con patentes 10: J. Med. Chem., 2009, vol. 52, págs. 6919-6925

25 Bibliografía no relacionada con patentes 11: Bioorg. Med. Chem., 2013, vol. 21, págs. 7981-7987

Bibliografía no relacionada con patentes 12: J. Bone Miner. Res., 2015, vol. 30, págs. 824-836

Sumario de la invención

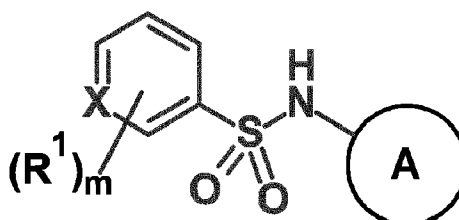
Los presentes inventores han llevado a cabo estudios concienzudos y, en consecuencia, han descubierto que un compuesto representado por la fórmula (I) mencionada más adelante tiene una excelente actividad inhibidora de TNAP basada en su estructura química específica, además tiene excelentes propiedades por lo que se refiere a las propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, estabilidad) de un producto farmacéutico, y sirve como un producto farmacéutico seguro y útil como agente profiláctico o terapéutico para una afección patológica o una enfermedad asociada con la calcificación ectópica. Basándose en estos resultados, se ha completado la presente invención.

35 Específicamente, el compuesto de la presente invención tiene excelentes propiedades por lo que se refiere a la actividad inhibidora de la TNAP, solubilidad, permeabilidad de la membrana celular, absorción oral, concentración en sangre, estabilidad metabólica, penetración tisular, biodisponibilidad (en lo sucesivo, también denominada BA), actividad *in vitro*, actividad *in vivo*, actividad *ex vivo*, inicio rápido de la eficacia del fármaco, persistencia de la eficacia del fármaco, estabilidad física, interacción con otros fármacos, seguridad (por ejemplo, cardiotoxicidad o hepatotoxicidad), etc., y es útil como producto farmacéutico [en concreto, un producto farmacéutico para el tratamiento o la profilaxis (preferentemente el tratamiento) del pseudoxantoma elástico (PXE), la calcificación arterial generalizada de la infancia (CAGI), la displasia craneometáfisaria (DCMD), la osificación del ligamento amarillo (OLA), la osificación del ligamentum flavum, la calcificación arterial por deficiencia de CD73 (CADC), la calcificación de articulaciones y arterias (CALAA), la artrosis deformante, la artrosis, la anquilosis articular, la calcificación arterial infantil idiopática (CAII), la espondilitis anquilosante (EA), la calcinosis tumoral (CT), la heteroplasia ósea progresiva (HOP), el síndrome de Keutel, la calcificación vascular asociada a insuficiencia renal crónica (incluidas la glomerulonefritis, la nefropatía por IgA, la nefropatía hipertensiva y la nefropatía diabética) y la hiperplasia paratiroidea secundaria, la calcificación metastásica, la calcifilaxis, la tendinitis calcificante del músculo longus colli, la fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), la estenosis aórtica calcificante, la pericarditis calculosa, la calcificación vascular aterosclerótica, la arteriopatía urémica calcificante (AUC), la enfermedad de Kawasaki, la calcificación debida a la obesidad y al envejecimiento, la

calcificación arterial tibial, la metástasis ósea, la calcificación protésica, la enfermedad de Paget, la calcificación idiopática de los ganglios basales (CIGB), la osificación heterotópica (OH), la valvulopatía aórtica calcificada (estenosis de la válvula aórtica), la tendinitis calcificada, la osificación del ligamento longitudinal posterior (OLLP), la osificación del ligamento longitudinal anterior (OLLP), la hiperostosis esquelética idiopática difusa (HEID), la calcificación meniscal o la calcificación peritoneal].

La presente invención proporciona:

(1) Un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

en la que

X representa -CH=, -C(-R¹)= o -N=,

cada sustituyente R¹ puede ser igual o diferente y cada uno representa

un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^B),

un grupo alcoxi C1-6 (en el que el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^B),

un grupo halo,

un grupo arilo C6-10 (en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^C),

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre (en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^C),

un grupo hidroxilo,

un grupo amino (en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^D),

un grupo carboxilo,

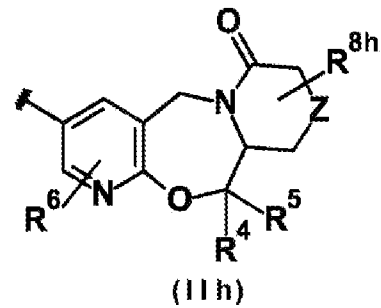
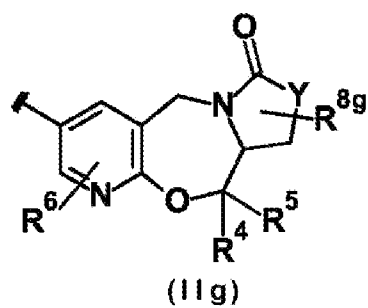
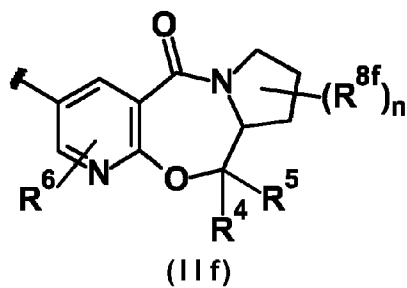
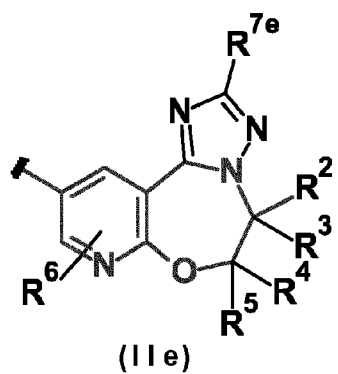
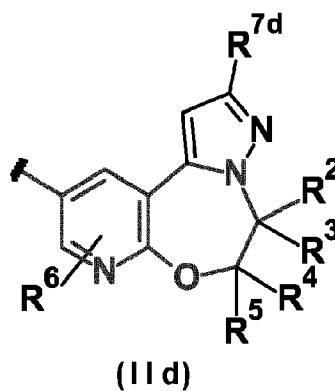
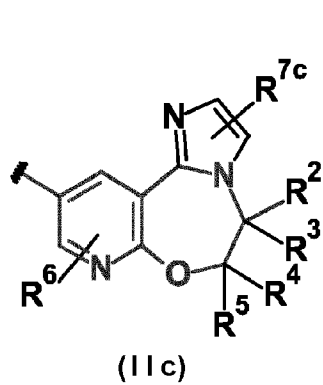
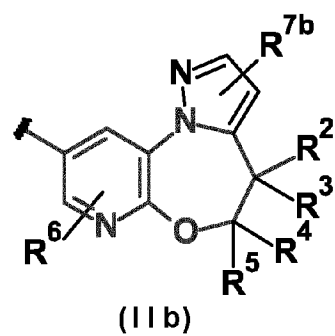
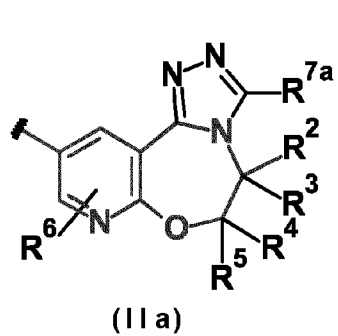
un grupo alcoxycarbonilo C1-6 (en el que el grupo alcoxycarbonilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^D),

un grupo aminocarbonilo (en el que el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^D), o

un grupo ciano,

m representa un número entero seleccionado de 1 a 4,

A representa una de las fórmulas (IIa) a (IIh)



Y representa -CH₂-, -CH(-R^{8g})-, -O- o -N(-R^{8g})-,

Z representa -CH₂-, -CH(-R^{8h})-, -O- o -N(-R^{8h})-,

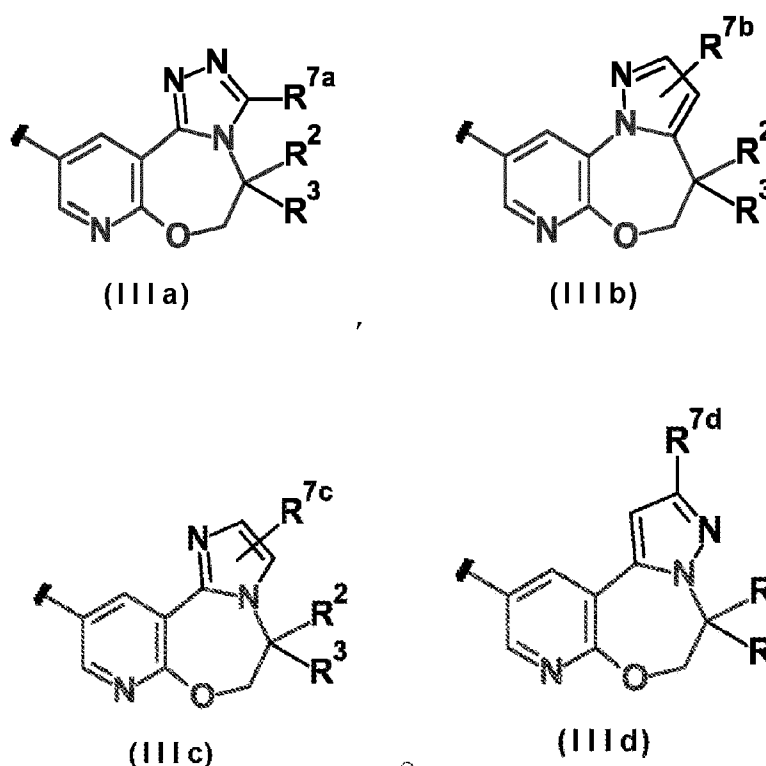
R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno representa

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes sustituyentes:
- un grupo hidroxi,
- 5 un grupo alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo de sustituyentes A^E,
- un grupo cicloalquilo C3-8 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo de sustituyentes A^F,
- un grupo arilo C6-10 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo de sustituyentes A^F,
- 10 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo de sustituyentes A^F,
- un grupo carboxilo,
- un grupo alquilcarbonilo C1-6,
- 15 un grupo alcóxicarbonilo C1-6,
- un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes,
- un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes,
- 20 un grupo heterociclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes,
- un grupo heterociclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
- 25 un grupo halo, y
- un grupo ciano),
- un grupo alquilcarbonilo C1-6 (en el que el grupo alquilcarbonilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^H),
- un grupo carboxilo,
- 30 un grupo alcóxicarbonilo C1-6 (en el que el grupo alcóxicarbonilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^J),
- un grupo aminocarbonilo (en el que el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^J),
- 35 R⁴ y R⁵ representan cada uno un átomo de hidrógeno,
- R⁶ representa
- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo C1-6 (R⁶ es un sustituyente carbono del anillo piridinilo, no un sustituyente nitrógeno) o un grupo hidroxi,
- 40 cada sustituyente R^{7a}-R^{7e} puede ser igual o diferente y cada uno representa
- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^B), o un grupo hidroxi,
- cada sustituyente R^{8f}-R^{8h} puede ser igual o diferente y cada uno representa

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^B),
- 5 un grupo cicloalquilo C3-8 (en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo de sustituyentes A^B),
- un grupo hidroxilo,
- un grupo alcoxi C1-6 (en el que el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo de sustituyentes A^D),
- 10 un grupo cicloalquilo C3-8 (en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo de sustituyentes A^D),
- un grupo carboxilo,
- un grupo alquilcarbonilo C1-6 (en el que el grupo alquilcarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo de sustituyentes A^B),
- 15 un grupo alcóxicarbonilo C1-6 (en el que el grupo alquilcarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo de sustituyentes A^D),
- un grupo aminocarbonilo (en el que el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),
- un grupo alquilcarbonilo C1-6 (en el que el grupo alquilcarbonilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halo),
- 20 un grupo aminocarbonilo (en el que el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),
- un grupo amino (en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes sustituyentes:
- 25 un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^C,
- un grupo cicloalquilo C3-8 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo de sustituyentes A^C,
- un grupo arilo C6-10 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^K,
- 30 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^K,
- un grupo alcóxicarbonilo C1-6 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, seleccionados del grupo de sustituyentes A^D, y un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),
- 35 un grupo halo, o
- un grupo ciano
- n representa un número entero seleccionado de 1 a 4, y
- los grupos de sustituyentes representan
- 40 A^B: un grupo hidroxilo,
- un grupo alcoxi C1-6,
- un grupo cicloalquilo C3-8,
- un grupo arilo C6-10,

- un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
- un grupo carboxilo,
- un grupo alcóxicarbonilo C1-6,
- 5 un grupo aminocarbonilo (en el que el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),
- un grupo amino (en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),
- un grupo halo, y
- 10 un grupo ciano;
- A^C: un grupo hidroxilo,
- un grupo alcoxi C1-6,
- un grupo amino (en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),
- 15 un grupo halo, y
- un grupo ciano;
- A^D: un grupo alquilo C1-6,
- un grupo alcoxi C1-6,
- un grupo carboxilo,
- 20 un grupo cicloalquilo C3-8,
- un grupo arilo C6-10,
- un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
- un grupo carboxilo,
- 25 un grupo alcóxicarbonilo C1-6,
- un grupo aminocarbonilo (en el que el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),
- un grupo halo, y
- un grupo ciano;
- 30 A^E: un grupo arilo C6-10,
- un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y
- un grupo halo;
- A^F: un grupo hidroxilo,
- 35 un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halo),
- un grupo alcoxi C1-6 (en el que el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halo), un grupo halo,
- un grupo amino, y
- un grupo ciano;
- 40 A^H: un grupo hidroxilo,

- un grupo alcoxi C1-6,
un grupo cicloalquilo C3-8,
un grupo arilo C6-10,
- 5 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
un grupo amino (en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),
un grupo halo, y
un grupo ciano;
- 10 A^J: un grupo alcoxi C1-6,
un grupo cicloalquilo C3-8,
un grupo arilo C6-10,
un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
- 15 un grupo halo, y
un grupo ciano,
A^K: un grupo hidroxilo,
un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halo),
un grupo alcoxi C1-6 (en el que el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halo),
- 20 un grupo carboxilo,
un grupo alcoxycarbonilo C1-6,
un grupo aminocarbonilo (en el que el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),
- 25 un grupo amino (en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),
un grupo halo, y
un grupo ciano;
o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;
- (2) El compuesto según el punto 1 anterior, en el que
- 30 X representa -CH= o -N=,
cada sustituyente R¹ puede ser igual o diferente y cada uno representa un grupo alcoxi C1-6 o un grupo halo,
m representa un número entero seleccionado de 1 a 4,
A representa una de las fórmulas (IIIa) a (IIId)

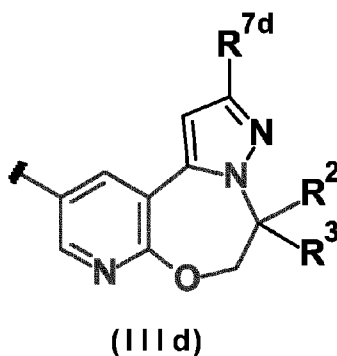


R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-6,

5 cada sustituyente R^{7a}-R^{7d} puede ser igual o diferente y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-6;

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(3) El compuesto según el punto 2 anterior, en el que A tiene la fórmula (IIId)



10 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(4) El compuesto según los puntos 2 o 3 anteriores, en el que cada sustituyente R¹ puede ser el mismo o diferente y cada uno representa un grupo etoxi o un grupo fluoro, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

15 (5) El compuesto según los puntos 2 a 4 anteriores, en el que R² y R³ son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(6) El compuesto según los puntos 2 a 5 anteriores, en el que R^{7d} es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

20 (7) Un compuesto según el punto 1 anterior, que es 5-cloro-N-(5,6-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-10-il)-2-metoxibencensulfonamida, 2-etoxi-5-fluoro-N-[(5S)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-10-il]bencensulfonamida, 5-cloro-2-metoxi-N-[(5S)-5-metil-5,6-

dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il]piridin-3-sulfonamida, o una sal farmacológicamente aceptable de las mismas;

(8) Un compuesto según el punto 1 anterior, que es 5-cloro-2-metoxi-*N*-(3-metil-5,6-dihidropirido[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazepin-10-il)bencensulfonamida, 5-cloro-*N*-(3-etil-5,6-dihidropirido[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazepin-10-il)-2-metoxibencensulfonamida, o una sal farmacológicamente aceptable de las mismas;

(9) Un compuesto según el punto 1 anterior, que es *N*-(5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il)-2-etoxi-5-fluoropiridin-3-sulfonamida, o una sal farmacológicamente aceptable de la misma;

(10) Un compuesto según el punto 1 anterior, que es *N*-(5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il)-2-etoxi-5-fluorobencensulfonamida, o una sal farmacológicamente aceptable de la misma;

(11) Un compuesto según el punto 1 anterior, que es 2-etoxi-5-fluoro-*N*-[(5*S*)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il]piridin-3-sulfonamida, o una sal farmacológicamente aceptable de la misma;

(12) Un compuesto según el punto 1 anterior, que es 5-cloro-*N*-[(8*S*,9*aR*)-8-hidroxi-5-oxo-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida, o una sal farmacológicamente aceptable de la misma;

(13) Un compuesto según el punto 1 anterior, que es 5-cloro-*N*-[(8*R*,9*aR*)-8-hidroxi-5-oxo-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(14) Un compuesto según los puntos 1 a 13 anteriores, en el que la sal farmacológicamente aceptable es una sal de sodio;

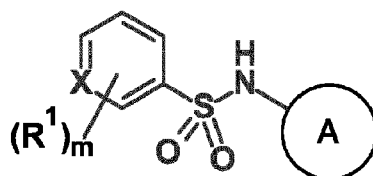
(15) Un compuesto según los puntos 1 a 13 anteriores, en el que la sal farmacológicamente aceptable es una sal de potasio;

(16) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según los puntos 1 a 13 anteriores, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como principio activo;

(17) Un compuesto según uno cualquiera de los puntos 1 a 13 anteriores, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o una composición según el punto 16 anterior, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en calcificación ectópica, pseudoxantoma elástico (PXE), calcificación arterial generalizada de la infancia (CAGI), calcificación de articulaciones y arterias (CALAA), calcificación vascular en ERC/ERCT, calcifilaxis, osificación de ligamentos longitudinales posteriores (OLLP), osificación de ligamentos amarillos (OLA) y estenosis aórtica;

(32) Un compuesto según cualquiera de los puntos 1 a 13 anteriores, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o una composición según el punto 16 anterior, para su uso en el tratamiento o la profilaxis del pseudoxantoma elástico (PXE); y

(26) Un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

en la que

X representa -CH=, -C(-R¹)= o -N=,

cada sustituyente R¹ puede ser igual o diferente y cada uno representa

un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^B),

un grupo alcoxi C1-6 (en el que el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^B),

un grupo halo,

un grupo arilo C6-10 (en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^C),

5 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre (en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^C),

un grupo hidroxilo,

10 un grupo amino (en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^D),

un grupo carboxilo,

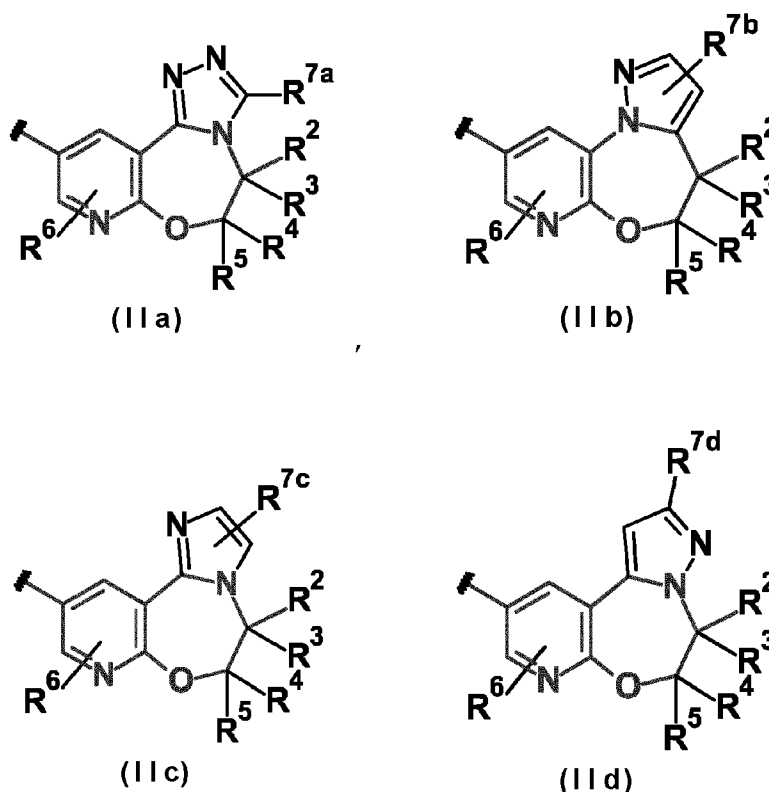
un grupo alcoxycarbonilo C1-6 (en el que el grupo alcoxycarbonilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^D),

15 un grupo aminocarbonilo (en el que el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^D), o

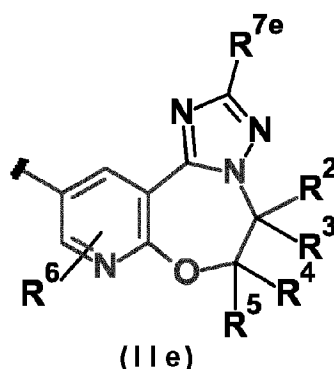
un grupo ciano,

m representa un número entero seleccionado de 1 a 4,

20 A representa una de las fórmulas (IIa) a (IIe)



o



R^2 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno representa

un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes sustituyentes:

un grupo hidroxilo,

un grupo alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo de sustituyentes A^E ,

un grupo cicloalquilo C3-8 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo de sustituyentes A^F ,

un grupo arilo C6-10 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo de sustituyentes A^F ,

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo de sustituyentes A^F ,

un grupo carboxilo,

un grupo alquilcarbonilo C1-6,

un grupo alcoxicarbonilo C1-6,

un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes,

un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes,

un grupo heterociclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

un grupo aminocarboniloxi opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes,

un grupo heterociclicarboniloxi saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

un grupo halo, y

un grupo ciano),

un grupo alquilcarbonilo C1-6 (en el que el grupo alquilcarbonilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^H),

un grupo carboxilo,

un grupo alcoxicarbonilo C1-6 (en el que el grupo alcoxicarbonilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^J),

un grupo aminocarbonilo (en el que el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^J),

R⁴ y R⁵ representan cada uno un átomo de hidrógeno,

5 R⁶ representa

un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo C1-6 (R⁶ es un sustituyente carbono del anillo piridinilo, no un sustituyente nitrógeno) o un grupo hidroxilo,

cada sustituyente R^{7a}-R^{7e} puede ser el mismo o diferente y cada uno representa

10 un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^B), o

un grupo hidroxilo, y los grupos de sustituyentes representan

A^B: un grupo hidroxilo,

15 un grupo alcoxi C1-6,

un grupo cicloalquilo C3-8,

un grupo arilo C6-10,

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

20 un grupo carboxilo,

un grupo alcoxicarbonilo C1-6,

un grupo aminocarbonilo (en el que el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),

25 un grupo amino (en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),

un grupo halo, y

un grupo ciano;

A^C: un grupo hidroxilo,

un grupo alcoxi C1-6,

30 un grupo amino (en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),

un grupo halo, y

un grupo ciano;

A^D: un grupo alcoxi C1-6,

35 un grupo cicloalquilo C3-8,

un grupo arilo C6-10,

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

un grupo carboxilo,

40 un grupo alcoxicarbonilo C1-6,

- un grupo aminocarbonilo (en el que el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),
- un grupo halo, y
- un grupo ciano;
- 5 A^E: un grupo arilo C6-10,
- un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y
- un grupo halo;
- A^F: un grupo hidroxilo,
- 10 un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halo),
- un grupo alcoxi C1-6 (en el que el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halo), un grupo halo,
- un grupo amino, y
- un grupo ciano;
- 15 A^H: un grupo hidroxilo,
- un grupo alcoxi C1-6,
- un grupo cicloalquilo C3-8,
- un grupo arilo C6-10,
- 20 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
- un grupo amino (en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),
- un grupo halo, y
- un grupo ciano;
- 25 A^J: un grupo alcoxi C1-6,
- un grupo cicloalquilo C3-8,
- un grupo arilo C6-10,
- un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
- 30 un grupo halo, y
- un grupo ciano,
- o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

En la presente invención, un "grupo alquilo C1-C6" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos del mismo pueden ser grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo. Para R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{7a}-R^{7e}, A^B, A^C, A^D, A^F o A^G, el grupo alquilo C1-6 es preferentemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, lo más preferentemente un grupo etilo o metilo.

40 En la presente invención, el "grupo alquilcarbonilo C1-6" se refiere al mencionado "grupo alquilo C1-6" unido a un grupo carbonilo. Algunos ejemplos del mismo pueden ser grupos metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, s-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo, isopentilcarbonilo, 2-metilbutilcarbonilo, neopentilcarbonilo, 1-etilpropilcarbonilo, n-hexilcarbonilo, isohexilcarbonilo, 4-metilpentilcarbonilo, 3-metilpentilcarbonilo, 2-metilpentilcarbonilo, 1-metilpentilcarbonilo, 3,3-dimetilbutilcarbonilo, 2,2-dimetilbutilcarbonilo,

1,1-dimetilbutilcarbonilo, 1,2-dimetilbutilcarbonilo, 1,3-dimetilbutilcarbonilo, 2,3-dimetilbutilcarbonilo y 2-etilbutilcarbonilo. Para R² o R³, el grupo alquilcarbonilo C1-6 es preferentemente un grupo alquilcarbonilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, lo más preferentemente un grupo metilcarbonilo.

5 En la presente invención, el "grupo cicloalquilo C3-8" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado de 3 a 8 miembros. Algunos ejemplos del mismo pueden ser grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Para R², R³, A^B, A^D, A^H o A^J, el grupo cicloalquilo C3-8 es preferentemente un grupo hidrocarburo cíclico saturado de 3 a 6 miembros, más preferentemente un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

10 En la presente invención, el "grupo haloalquilo C1-6" se refiere al mencionado "grupo alquilo C1-6" sustituido con uno a seis átomos de halógeno. Algunos ejemplos del mismo pueden ser grupos haloalquilo lineales o ramificados que tengan cada uno de 1 a 6 átomos de carbono, tales como grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propilo, clorometilo, 2-cloroetilo, 3-cloro-n-propilo, 4-cloro-n-butilo, 5-cloro-n-pentilo y 6-cloro-n-hexilo. Para R² o R³, el grupo haloalquilo C6-10 es preferentemente un grupo trifluorometilo.

15 En la presente invención, el "grupo arilo C6-10" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 10 átomos de carbono. Algunos ejemplos del mismo pueden ser grupos fenilo, indenilo y naftilo. Para R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^{7a}-R^{7e}, A^B, A^D, A^E, A^H o A^J, el grupo arilo C6-10 es preferentemente un grupo fenilo.

20 En la presente invención, el "grupo alcoxi C1-6" se refiere al mencionado "grupo alquilo C1-6" unido a un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos del mismo pueden incluir grupos alcoxi lineales o ramificados que tengan cada uno de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, s-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, isopentoxi, 2-metilbutoxi, neopentoxi, n-hexiloxi, 4-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi y 2,3-dimetilbutoxi. Para R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^{7a}-R^{7e}, A^B, A^D, A^E, A^H o A^J, el grupo alcoxi C1-6 es preferentemente un grupo metoxi o etoxi.

25 En la presente invención, el "grupo alcoxicarbonilo C1-6" se refiere al mencionado "grupo alcoxi C1-6" unido a un grupo carbonilo. Algunos ejemplos del mismo pueden incluir grupos alcoxicarbonilo lineales o ramificados que tengan cada uno de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, s-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, n-pentoxicarbonilo, isopentoxicarbonilo, 2-metilbutoxicarbonilo, neopentoxicarbonilo, n-hexiloxicarbonilo, 4-metilpentoxicarbonilo, 3-metilpentoxicarbonilo, 2-metilpentoxicarbonilo, 3,3-dimetilbutoxicarbonilo, 2,2-dimetilbutoxicarbonilo, 1,1-dimetilbutoxicarbonilo, 1,2-dimetilbutoxicarbonilo, 1,3-dimetilbutoxicarbonilo y 2,3-dimetilbutoxicarbonilo. Para R¹, R², R³, A^B o A^D, el grupo alcoxicarbonilo C1-6 es preferentemente un grupo metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.

30 En la presente invención, el "grupo heterociclilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" se refiere a un grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Algunos ejemplos del mismo pueden ser grupos oxetanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano y 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilo.

35 En la presente invención, el "grupo heterociclilcarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" se refiere al mencionado "grupo heterociclilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" unido a un grupo carbonilo. Algunos ejemplos del mismo pueden ser grupos morfolinilcarbonilo, tiomorfolinilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, pirrolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano y 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilcarbonilo.

40 En la presente invención, el "grupo heterociclilcarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" se refiere al mencionado "grupo heterociclilcarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" unido a un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos del mismo pueden ser grupos morfolinilcarboniloxi, tiomorfolinilcarboniloxi, pirrolidinilcarboniloxi, pirrolinilcarboniloxi, piperidinilcarboniloxi, piperazinilcarboniloxi, tetrahidrofurano, tetrahidropirano y 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilcarboniloxi.

45 En la presente invención, el "grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" se refiere a un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Algunos ejemplos del mismo pueden ser los grupos enumerados como ejemplos del mencionado "grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", y grupos heterocíclicos aromáticos, tales como furilo, tienilo, pirrolilo, azepinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. El "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" puede condensarse con otro grupo cíclico. Algunos ejemplos del mismo pueden ser grupos benzofurano, cromo, indolizino, isoindolilo, indolilo,

indazolilo, purinilo, quinolizinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, isoindolinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 3,4-dihidro-1H-isocromenilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo.

En la presente invención, el "grupo heterociclicarbonilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" se refiere al mencionado "grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" unido a un grupo carbonilo. Algunos ejemplos del mismo pueden incluir los grupos enumerados como ejemplos del mencionado "grupo heterociclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", unidos a un grupo carbonilo, tales como grupos furilcarbonilo, tienilcarbonilo, pirrolilcarbonilo, azepinilcarbonilo, pirazolilcarbonilo, imidazolilcarbonilo, oxazolilcarbonilo, oxadiazolilcarbonilo, isoxazolilcarbonilo, tiazolilcarbonilo, isotiazolilcarbonilo, 1,2,3-oxadiazolilcarbonilo, triazolilcarbonilo, tetrazolilcarbonilo, tiadiazolilcarbonilo, piranilcarbonilo, piridilcarbonilo, piridazinilcarbonilo, pirimidinilcarbonilo y pirazinilcarbonilo.

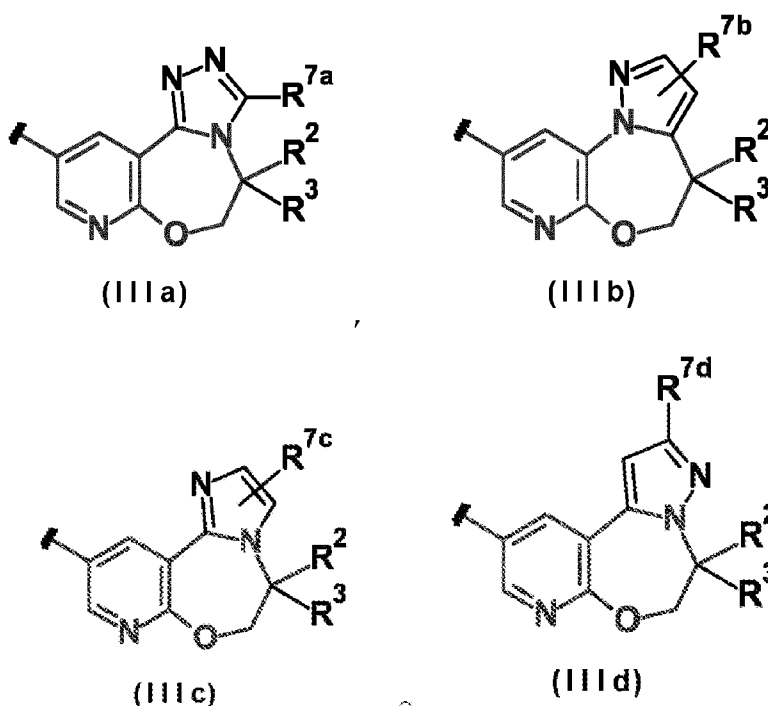
En la presente invención, el "grupo heterocicilaminocarbonilo de 3 a 10 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" se refiere al "grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" mencionado unido a un grupo carbonilo a través de un grupo amino. Algunos ejemplos del mismos pueden incluir grupos tales como furilaminocarbonilo, tienilaminocarbonilo, pirrolilaminocarbonilo, azepinilaminocarbonilo, pirazolilaminocarbonilo, imidazolilaminocarbonilo, oxazolilaminocarbonilo, oxadiazolilaminocarbonilo, isoxazolilaminocarbonilo, tiazolilaminocarbonilo, isotiazolilaminocarbonilo, 1,2,3-oxadiazolilaminocarbonilo, triazolilaminocarbonilo, tetrazolilaminocarbonilo, tiadiazolilaminocarbonilo, piranilaminocarbonilo, piridazinilaminocarbonilo, pirimidinilaminocarbonilo y pirazinilaminocarbonilo.

En la presente invención, el "grupo halo" se refiere a un grupo fluoro, cloro, bromo o yodo. Para R^1 , R^2 , R^3 , A^B , A^C , A^D , A^E , A^F , A^G , A^H o A^I , el grupo halo es preferentemente un grupo fluoro, cloro o bromo.

Preferentemente, cada R^1 de la presente invención, que pueden ser iguales o diferentes, representa un grupo alcoxi C1-6 o un grupo halo.

Preferentemente, X de la presente invención es $-CH=$ o $-N=$.

Preferentemente, A de la invención es uno de la siguiente fórmula general (IIIa)-(III d)



Preferentemente, R^2 y R^3 de la presente invención son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-6

Preferentemente, R^6 de la presente invención es un átomo de hidrógeno.

Preferentemente, R^7 de la presente invención es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-6.

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede formar una sal con una base. Dicha sal con una base se incluye en el alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de la sal con una base pueden incluir: sales de metales alcalinos, tales como la sal de litio, la sal de sodio, la sal de potasio y la sal de cesio; sales de metales alcalinotérreos, tales como la sal de magnesio, la sal de calcio y la sal de bario; sales de compuestos inorgánicos de nitrógeno, tales como la sal de amonio y la sal de hidrazina; sales de aminas primarias, tales como la sal de metilamina, la sal de etilamina, la sal de n-propilamina, la sal de isopropilamina, la sal de n-butilamina, la sal de 2-butilamina, la sal de isobutilamina y la sal de terc-butilamina; sales de aminas secundarias, tales como la sal de dimetilamina, la sal de dietilamina, la sal de diisopropilamina, la sal de pirrolidina, la sal de piperidina y la sal de morfolina; sales de aminas terciarias, tales como la sal de trietilamina y la sal de N-metilmorfolina; y sales de aminas aromáticas, tales como la sal de piridina, la sal de 4-(N,N-dimetilamino)piridina, la sal de imidazol y la sal de 1-metilimidazol. La sal es preferentemente una sal de metal alcalino, lo más preferentemente sal de sodio o sal de potasio. El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede formar cualquier proporción de una sal con una base. Las sales respectivas con bases o mezclas de las mismas están incluidas en el alcance de la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede formar una sal de adición de ácidos, en función de su sustituyente. Dicha sal de adición de ácidos se incluye en el alcance de la presente invención. El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede formar cualquier proporción de una sal de adición de ácidos, en función de su sustituyente. Las respectivas sales de adición de ácidos (por ejemplo, sal de monoácido y sal de hemiácido) o mezclas de las mismas están incluidas en la sal de la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo puede formar un anhidrato, un hidrato o un solvato. Las respectivas formas o mezclas de las mismas están incluidas en el alcance de la presente invención.

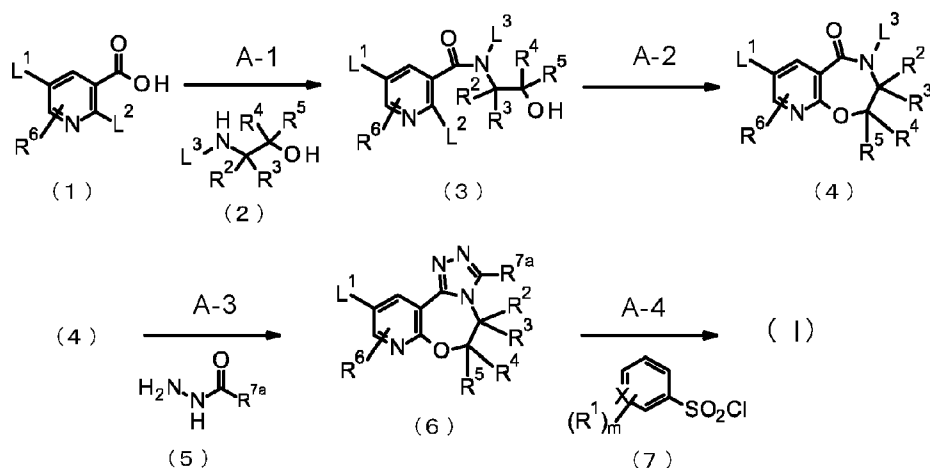
Cuando el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene al menos un centro asimétrico, un doble enlace carbono-carbono, quiralidad axial, tautomería o similares, pueden existir isómeros ópticos (incluidos enantiómeros y diastereómeros), isómeros geométricos, isómeros rotacionales y tautómeros. Estos isómeros y sus mezclas están representados por una fórmula única como la fórmula (I). La presente invención abarca estos isómeros y sus mezclas (incluidos los racematos) en cualquier proporción.

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo puede formar un compuesto isotópico mediante la sustitución de uno o más átomos que constituyen el compuesto o la sal por isótopos en proporciones no naturales. Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. Algunos ejemplos son el deuterio (^2H ; D), el tritio (^3H ; T), el carbono-13 (^{13}C), el carbono-14 (^{14}C) y el yodo-125 (^{125}I). El compuesto isotópico radiactivo o no radiactivo puede utilizarse como producto farmacéutico para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, como reactivo para la investigación (por ejemplo, un reactivo para un ensayo), como agente de diagnóstico (por ejemplo, un agente de diagnóstico por imagen) o similares. La presente invención abarca estos compuestos isotópicos radiactivos o no radiactivos.

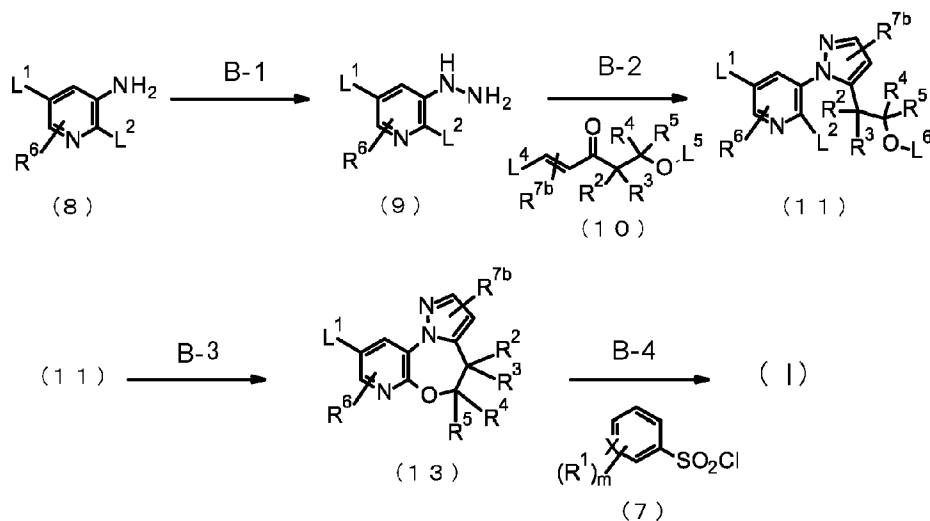
El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede producirse, por ejemplo, por los procedimientos siguientes:

Procedimiento A

Cuando A está representado por la fórmula general (IIa), el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede producirse por el procedimiento A.

**Procedimiento B**

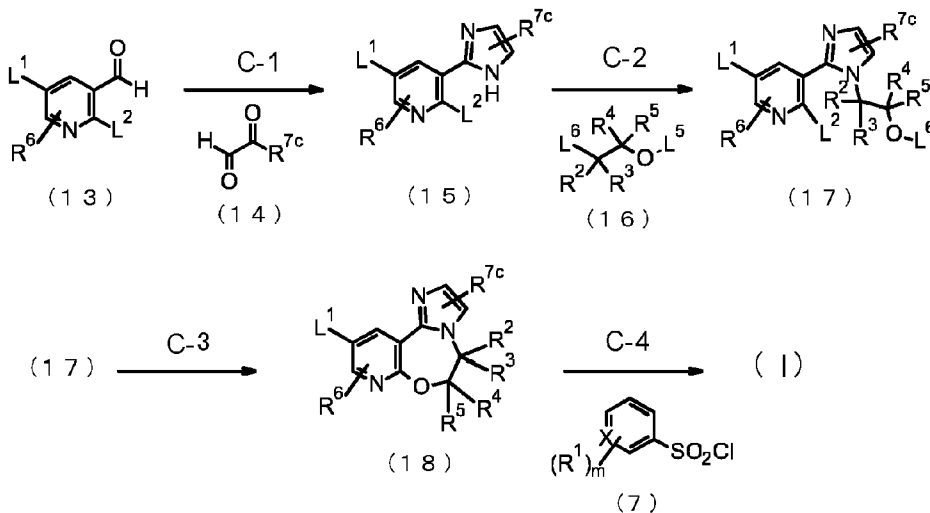
Cuando A está representado por la fórmula general (IIb), el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede producirse por el procedimiento B.



5

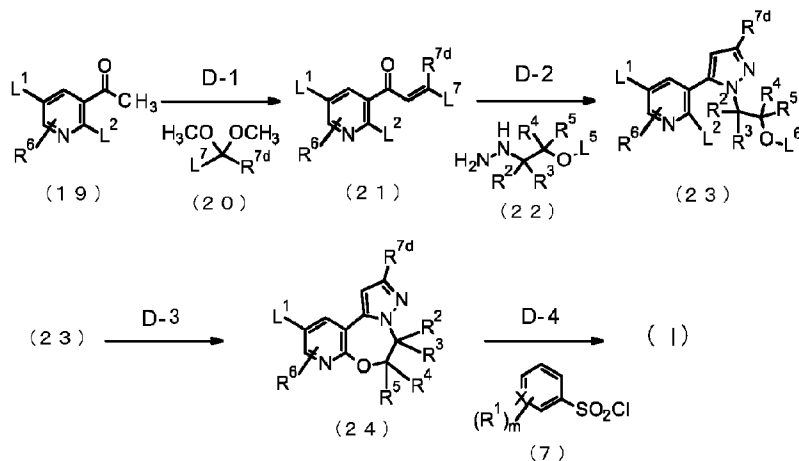
Procedimiento C

Cuando A está representado por la fórmula general (IIc), el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede producirse por el procedimiento C.

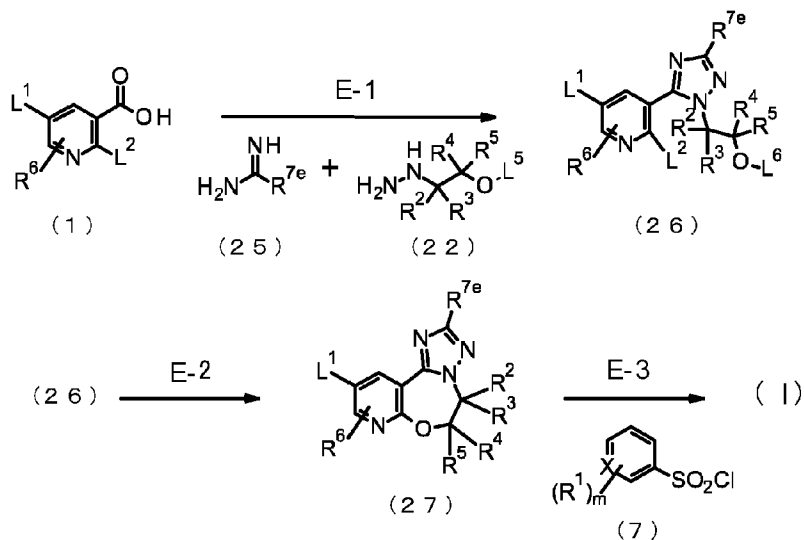


Procedimiento D

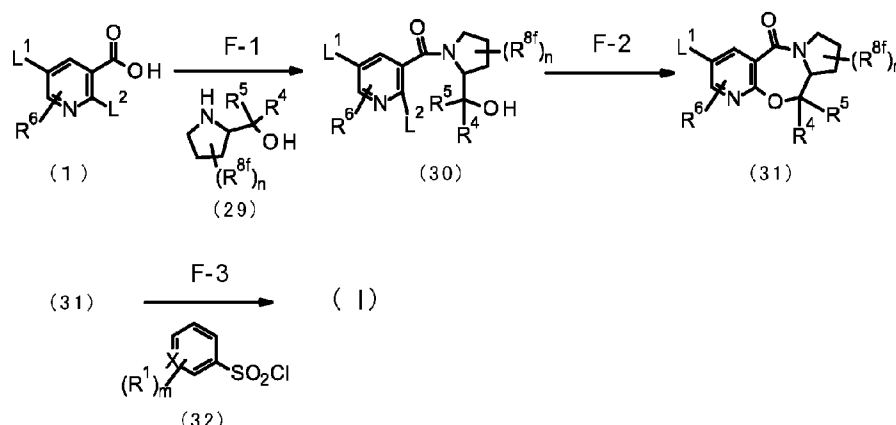
Cuando A está representado por la fórmula general (IId), el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede producirse por el procedimiento D.

5 *Procedimiento E*

Cuando A está representado por la fórmula general (IIe), el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede producirse por el procedimiento E.

*Procedimiento F*

- 10 Cuando A está representado por la fórmula general (IIf), el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede producirse por el procedimiento F.



En las fórmulas estructurales de los compuestos del procedimiento A, procedimiento B, procedimiento C, procedimiento D, procedimiento E y procedimiento F, y en la descripción que sigue, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{7a-e} , R^{8f} , m , n y X son como se definen en la fórmula (I);

- 5 L^1 representa un grupo nitro, un grupo halo o un grupo amino (en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxicarbonilo C1-6), y es preferentemente un grupo nitro o un grupo bromo;
- L^2 representa un grupo halo y es preferentemente un grupo fluoro o un grupo cloro;
- 10 L^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo etenilo, un grupo fenilo, un grupo 4-metoxifenilo o un grupo 2,4-dimetoxifenilo), y es preferentemente un grupo 2,4-dimetoxibencilo;
- L^4 representa un grupo alcoxi C1-6, un grupo halo, o un grupo amino (en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes, o un grupo alquilo C1-6 y un grupo alcoxi C1-6), y es preferentemente un grupo dimetilamino o un grupo N,O-dimetilhidroxiamino;
- 15 L^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo etenilo, un grupo fenilo o un grupo 4-metoxifenilo) o un grupo sililo (en el que el grupo sililo está sustituido con tres grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes o grupos fenilo), y es preferentemente un grupo terc-butildimetilsililo o un grupo terc-butildifenilsililo;
- 20 L^6 representa un grupo halo o un grupo sulfonato (en el que el grupo sulfonato está sustituido por un grupo metilo, un grupo trifluorometilo o un grupo 4-metilfenilo), y es preferentemente un grupo bromo; y
- L^7 representa un grupo alcoxi C1-6, o un grupo amino (en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes, o un grupo alquilo C1-6 y un grupo alcoxi C1-6), y es preferentemente un grupo dimetilamino o un grupo N,O-dimetilhidroxiamino.

25 Cuando un compuesto que actúa como sustrato reactivo en la reacción de cada etapa del procedimiento A, procedimiento B, procedimiento C, procedimiento D y procedimiento E tiene un grupo que inhibe la reacción de interés, tal como un grupo amino, un grupo hidroxilo, o un grupo carbonilo, puede introducirse un grupo protector apropiado en el grupo funcional y el grupo protector introducido puede eliminarse, si es necesario. Dicho grupo protector no presenta limitaciones concretas siempre que el grupo protector sea uno de los utilizados habitualmente. El grupo protector puede ser un grupo protector descrito, por ejemplo, en T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic

30 Synthesis, quinta edición, 2014, John Wiley & Sons, Inc. Las reacciones para la introducción y la eliminación de estos grupos protectores pueden llevarse a cabo según procedimientos ordinarios, tales como los procedimientos descritos en la bibliografía.

35 El disolvente para su uso en la reacción de cada etapa del procedimiento A, procedimiento B, procedimiento C, procedimiento D y procedimiento E no presenta limitaciones concretas siempre que el disolvente disuelva parcialmente los materiales de partida sin inhibir la reacción. El disolvente se selecciona, por ejemplo, del siguiente grupo de disolventes hidrocarburos alifáticos, tales como hexano, pentano, heptano, éter de petróleo y ciclohexano; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, benceno y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, ciclopentil metil éter, t-butil metil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano y dietilenglicol dimetil éter; cetonas, tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona y ciclohexanona; ésteres, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo e isobutironitrilo; ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético y ácido pentafluoropropiónico; alcoholes, tales como metanol, etanol, 1-

40

propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol y 2-metil-2-propanol; amidas, tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N,N'-dimetilpropileno urea y hexametilfosfortriamida; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido y sulfolano; agua; y mezclas de los mismos.

El ácido para su uso en la reacción de cada etapa del procedimiento A, procedimiento B, procedimiento C, procedimiento D y procedimiento E mencionado a continuación no presenta limitaciones concretas siempre que el ácido no inhiba la reacción. El ácido se selecciona del siguiente grupo de ácidos: ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido nítrico; ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético y ácido pentafluoropropiónico; y ácidos orgánicos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido canforsulfónico.

La base para su uso en la reacción de cada etapa del procedimiento A, procedimiento B, procedimiento C, procedimiento D y procedimiento E mencionada a continuación no presenta limitaciones concretas siempre que la base no inhiba la reacción. La base se selecciona del siguiente grupo de bases: carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; bicarbonatos de metales alcalinos, tales como bicarbonato de litio, bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de calcio e hidróxido de bario; fosfatos de metales alcalinos, tales como fosfato de sodio y fosfato de potasio; hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; amidas de metales alcalinos, tales como amida de litio, amida de sodio y amida de potasio; alcóxidos metálicos, tales como metóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; amidas de litio, tales como diisopropilamida de litio (LDA), ciclohexilisopropilamida de litio y tetrametilpiperazida de litio; sililamidas de metales alcalinos, tales como bistrimetilsililamida de litio, bistrimetilsililamida de sodio y bistrimetilsililamida de potasio; alquil-litios, tales como metil-litio, n-butil-litio, el sec-butil-litio y el terc-butil-litio; haluros de alquilmagnesio, tales como cloruro de metilmagnesio, bromuro de metilmagnesio, yoduro de metilmagnesio, cloruro de etilmagnesio, bromuro de etilmagnesio, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio y cloruro de isobutilmagnesio; y aminas orgánicas, tales como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dietilamina, diisopropilamina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, N-etilmorfolina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU).

En la reacción de cada etapa del procedimiento A, procedimiento B, procedimiento C, procedimiento D y procedimiento E mencionada a continuación, la temperatura de reacción difiere en función de los disolventes, los materiales de partida, los reactivos, etc., y el tiempo de reacción difiere en función de los disolventes, los materiales de partida, los reactivos, etc.

Tras la finalización de la reacción de cada etapa de los procedimientos A, B, C, D y E mencionada a continuación, el compuesto de interés de cada etapa se aísla de la mezcla de reacción según un procedimiento ordinario. El compuesto de interés se obtiene, por ejemplo, por medio de lo siguiente: (i) si es necesario, filtrar y eliminar la materia insoluble, tal como un catalizador; (ii) añadir agua y un disolvente inmiscible en agua (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, éter dietílico, acetato de etilo o tolueno) a la mezcla de reacción para extraer el compuesto de interés; (iii) lavar la capa orgánica con agua, seguido de un secado utilizando un desecante, tal como sulfato de sodio anhidro o sulfato de magnesio anhidro; y (iv) destilar el disolvente. El compuesto de interés obtenido puede purificarse aún más, si es necesario, mediante un procedimiento ordinario, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía en columna de gel de sílice. Como alternativa, el compuesto de interés de cada etapa puede utilizarse directamente en la siguiente reacción sin ser purificado.

En la reacción de cada etapa del procedimiento A, procedimiento B, procedimiento C, procedimiento D y procedimiento E mencionada a continuación, los isómeros ópticos pueden resolverse mediante resolución utilizando una columna quiral.

A continuación, se describirá la reacción de cada etapa del procedimiento A, procedimiento B, procedimiento C, procedimiento D y procedimiento E.

Etapas A-1

La etapa A-1 es la etapa de condensación del compuesto (1) con el compuesto (2) para producir el compuesto (3). Los compuestos (1) y (2) son conocidos en la técnica o se obtienen con facilidad a partir de un compuesto conocido en la técnica.

El procedimiento para condensar un ácido carboxílico con una amina difiere en función del tipo de ácido carboxílico y puede llevarse a cabo generalmente mediante un procedimiento bien conocido en las técnicas de la química orgánica sintética, por ejemplo, un procedimiento descrito en Comprehensive Organic Transformations (segunda edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., págs. 1929-1930, 1941-1949 y 1953-1954). Un procedimiento preferido consiste en convertir el ácido carboxílico en el haluro de ácido correspondiente, que luego se condensa con la amina correspondiente. Así, la etapa A-1 comprende:

Etapa A-1-1: la etapa de reacción del compuesto (1) con un agente halogenante; y

Etapa A-1-2: la etapa de reacción del compuesto obtenido en la etapa A-1-1 con el compuesto (2) en presencia de una base.

Etapa A-1-1

- 5 Algunos ejemplos del agente halogenante utilizado pueden incluir: cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, cloruro de oxalilo, tetracloruro de carbono-trifenilfosfina, hexacloroetano-trifenilfosfina, N-clorosuccinimida-trifenilfosfina, tetrabromuro de carbono-trifenilfosfina y N-bromosuccinimida-trifenilfosfina; y combinaciones de estos agentes halogenantes con aditivos, tales como la N,N-dimetilformamida. El agente halogenante es preferentemente una combinación de cloruro de tionilo con un aditivo o una combinación de cloruro de oxalilo con un aditivo, más preferentemente una combinación de cloruro de oxalilo con N,N-dimetilformamida.

Algunos ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, éteres y ésteres. El disolvente es preferentemente un hidrocarburo halogenado o un éter, más preferentemente cloruro de metileno o tetrahidrofurano.

- 15 La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 100 °C, más preferentemente la temperatura ambiente.

El tiempo de reacción es preferentemente de 15 minutos a 6 horas.

Etapa A-1-2

- 20 Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir carbonatos de metales alcalinos, bicarbonatos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, amidas de litio, sililamidas de metales alcalinos, alquilitos y aminas orgánicas. La base es preferentemente una amina orgánica, más preferentemente trietilamina o diisopropiletilamina.

Algunos ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres y amidas. El disolvente es preferentemente un éter o una amida, más preferentemente tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

- 25 La temperatura de reacción es preferentemente de -78 °C a 100 °C, más preferentemente de -20 °C a la temperatura ambiente.

El tiempo de reacción es preferentemente de 15 minutos a 24 horas.

Etapa A-2

- 30 La etapa A-2 es la etapa de ciclación intramolecular del compuesto (3) obtenido en la etapa A-1-2 en presencia de una base para producir el compuesto (4). El compuesto (4) de interés de esta etapa también puede convertirse, si es necesario, en otro compuesto (4) de interés mediante una reacción de desprotección. El procedimiento para convertir el compuesto (4) de interés obtenido en otro compuesto (4) de interés mediante la eliminación del grupo protector difiere en función del tipo de grupo protector y puede llevarse a cabo generalmente según un procedimiento ordinario, tal como un procedimiento bien conocido en las técnicas de la química orgánica sintética, por ejemplo, un procedimiento descrito en T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 5ª edición, 2014, John Wiley & Sons, Inc.

Cuando L³ es un grupo 2,4-dimetoxibencilo, el procedimiento es preferentemente un procedimiento que utiliza un ácido en presencia de un captador de cationes. Así, la etapa A-2 comprende:

Etapa A-2-1: la etapa de ciclación intramolecular del compuesto (3) obtenido en la etapa A-1-2 en presencia de una base para producir el compuesto (4); y

- 40 Etapa A-2-1: la etapa de reacción de desprotección del compuesto (4) de interés obtenido en la etapa A-2-1 para producir otro compuesto (4).

Etapa A-2-1

- 45 Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir carbonatos de metales alcalinos, bicarbonatos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos, alcóxidos de metales alcalinos, amidas de litio, sililamidas de metales alcalinos y aminas orgánicas. La base es preferentemente un hidruro de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, una sililamida de metal alcalino o una amina orgánica, más preferentemente bistrimetilsililamida de sodio, hidruro de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio.

Algunos ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, ésteres, nitrilos, cetonas y amidas. El disolvente es preferentemente un éter, un nitrilo o una amida, más preferentemente tetrahidrofurano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida.

La temperatura de reacción es preferentemente de -78 °C a 100 °C.

- 5 El tiempo de reacción es preferentemente de 15 minutos a 24 horas.

Etapas A-2-2

Algunos ejemplos del ácido utilizado pueden incluir ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, ácidos orgánicos sulfónicos y mezclas de los mismos. El ácido es preferentemente una mezcla de un ácido orgánico y un ácido sulfónico orgánico, más preferentemente una mezcla de ácido trifluoroacético y ácido trifluorometanosulfónico.

- 10 Algunos ejemplos del captador de cationes utilizado pueden incluir anisol, tioanisol, isoamileno, trietilsilano, triisopropilsilano y trifenilfosfina. El captador de cationes es preferentemente anisol.

Algunos ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos e hidrocarburos halogenados. El disolvente es preferentemente un hidrocarburo halogenado, más preferentemente cloroformo.

- 15 La temperatura de reacción es preferentemente de -10 °C a 60 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 6 horas.

Etapas A-3

- 20 La etapa A-3 consiste en hacer reaccionar el compuesto (4) obtenido en la etapa A-2-2 con el compuesto (5) para producir el compuesto (6). El compuesto (5) es conocido en la técnica o se obtiene con facilidad a partir de un compuesto conocido en la técnica.

- 25 El procedimiento para la formación del anillo de triazol a partir de una amida difiere en función del tipo de amida y no presenta limitaciones concretas siempre que la reacción no influya en las otras partes del compuesto. Esta reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante un procedimiento que implica convertir la amida en un cloroimidato, que luego se hace reaccionar con una hidrazida correspondiente, descrito en L. Johan, J. Martin, *Synthetic Communications*, 36, 2217 (2006), y un procedimiento que implica convertir la amida en un tioimidato, que luego se hace reaccionar con la hidrazida correspondiente, descrito en K. D. Robarge, M. S. Dina, T. C. Somers, A. Lee, T. E. Rawson, A. G. Olivero, M. H. Tischler, R. R. Webb II, K. J. Weese, I. Aliagas, B. K. Blackburn, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 6, 2345 (1998).

- 30 El procedimiento es preferentemente un procedimiento que implica convertir la amida en un tioimidato, que luego se hace reaccionar con una hidrazida correspondiente. Así, la etapa A-3 comprende:

Etapa A-3-1: la etapa de reacción del compuesto (4) obtenido en la etapa A-2-2 con un agente sulfurante para producir una tioamida;

Etapa A-3-2: la etapa de reacción de la tioamida obtenida en la etapa A-3-1 con un agente alquilante en presencia de base para producir un tioimidato; y

- 35 Etapa A-3-3: la etapa de reacción del tioimidato obtenido en la etapa A-3-2 con el compuesto (5) en presencia o ausencia de un aditivo para producir el compuesto (6).

Etapas A-3-1

El agente sulfurante es preferentemente 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson).

- 40 Algunos ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, éteres y mezclas de los mismos. El disolvente es preferentemente un éter, más preferentemente tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 65 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 24 horas.

- 45 *Etapas A-3-2*

Algunos ejemplos del agente alquilante utilizado pueden incluir haluros de metilo, haluros de etilo, haluros de alilo, haluros de bencilo, sulfonatos de metilo, sulfonatos de etilo, sales de trimetiloxonio y sales de trietiloxonio. El agente alquilante es preferentemente un halogenuro de metilo, y más preferentemente yoduro de metilo.

Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir carbonatos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, amidas de litio y sililamidas de metales alcalinos. La base es preferentemente un hidruro de metal alcalino, más preferentemente hidruro de sodio.

- 5 Algunos ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, nitrilos, cetonas y amidas. El disolvente es preferentemente un éter o una amida, más preferentemente tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

La temperatura de reacción es preferentemente de -20 °C a 60 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 15 minutos a 6 horas.

Etapa A-3-3

- 10 Algunos ejemplos del aditivo utilizado pueden incluir ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, ácidos orgánicos sulfónicos. Como alternativa, puede no utilizarse ningún aditivo. Preferentemente, no se utiliza ningún aditivo.

Algunos ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres y mezclas de los mismos. El disolvente es preferentemente un alcohol, más preferentemente etanol.

- 15 La temperatura de reacción es preferentemente de la temperatura ambiente a 100 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 1 hora a 48 horas.

Etapa A-4

- 20 La etapa A-4 consiste en hacer reaccionar el compuesto (6) obtenido en la etapa A-3-3 con el compuesto (7) en presencia de una base para producir el compuesto (I). El compuesto (7) es conocido en la técnica o se obtiene con facilidad a partir de un compuesto conocido en la técnica.

En lo sucesivo, esta etapa se denominará A-4-1 cuando L¹ es un grupo nitro, A-4-2 cuando L¹ es un grupo amino y A-3-3 cuando L¹ es un grupo halo.

Etapa A-4-1

Cuando L¹ es un grupo nitro, la etapa A-4-1 comprende:

- 25 Etapa A-4-1a: la etapa de reducir selectivamente el grupo nitro del compuesto obtenido en la etapa A-3-3 a un grupo amino; y

Etapa A-4-1b: la etapa de reacción del compuesto obtenido en la etapa A-4-1a con el compuesto (7) en presencia de una base para producir el compuesto (I).

Etapa A-4-1a

- 30 El procedimiento para reducir selectivamente el grupo nitro no presenta limitaciones concretas siempre que el procedimiento no influya en las otras partes del compuesto. Este procedimiento puede llevarse a cabo generalmente por un procedimiento bien conocido en las técnicas de la química orgánica sintética, por ejemplo, un procedimiento descrito en Comprehensive Organic Transformations (segunda edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., págs. 821-828). El procedimiento es preferentemente un procedimiento de reducción catalítica o un procedimiento que utiliza una combinación de un agente reductor y un aditivo.
- 35

Algunos ejemplos del catalizador metálico para su uso en el procedimiento de reducción catalítica pueden incluir: catalizadores de paladio, tales como paladio sobre carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio sobre carbono, y paladio sobre sulfato de bario; catalizadores de platino, tales como óxido de platino y negro de platino, platino sobre carbono; catalizadores de rodio, tales como rodio sobre óxido de aluminio y cloro-tris(trifenilfosfina)rodio (I); y catalizadores de níquel, tales como níquel Raney. El catalizador metálico es preferentemente un catalizador de paladio, más preferentemente paladio al 10 % sobre carbono.

- 40 La presión de hidrógeno en el procedimiento de reducción catalítica es preferentemente de 1 a 10 atm, más preferentemente de 1 atm.

- 45 El disolvente para su uso en el procedimiento de reducción catalítica no presenta limitaciones concretas siempre que el disolvente sea inerte a esta reacción. Algunos ejemplos del mismo pueden ser hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, ésteres, nitrilos, cetonas, amidas y mezclas de los mismos. El disolvente es preferentemente un alcohol, un éter, una amida o una mezcla de los mismos, más preferentemente metanol o una mezcla de tetrahidrofurano y etanol.

La temperatura de reacción en el procedimiento de reducción catalítica es preferentemente de la temperatura ambiente a 60 °C.

El tiempo de reacción en el procedimiento de reducción catalítica es preferentemente de 1 hora a 24 horas.

- 5 La combinación de los reactivos para su uso en la reacción que utiliza la combinación del agente reductor y el aditivo es preferentemente una combinación de borohidruro de sodio y cloruro de níquel(II) hexahidratado, una combinación de polvo de cinc y ácido acético, una combinación de polvo de hierro y ácido acético, o una combinación de cloruro de estaño(II) y ácido clorhídrico, más preferentemente una combinación de borohidruro de sodio y cloruro de níquel(II) hexahidratado.

- 10 El disolvente para su uso en la reacción que utiliza la combinación del agente reductor y el aditivo es preferentemente una mezcla de un alcohol y un éter, más preferentemente una mezcla de tetrahidrofurano y metanol.

La temperatura de reacción en la reacción que utiliza la combinación del agente reductor y el aditivo es preferentemente de 0 °C a la temperatura ambiente.

El tiempo de reacción en la reacción que utiliza la combinación del agente reductor y el aditivo es preferentemente de 5 minutos a 2 horas.

15 *Etapas A-4-1b*

Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir carbonatos de metales alcalinos, bicarbonatos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, alcóxidos de metales alcalinos, amidas de litio, sililamidas de metales alcalinos y aminas orgánicas. La base es preferentemente una amina orgánica, más preferentemente piridina.

- 20 Algunos ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, nitrilos, cetonas y amidas. Como alternativa, puede no utilizarse el disolvente. Preferentemente, no se utiliza el disolvente.

La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 100 °C, más preferentemente de la temperatura ambiente a 80 °C.

- 25 El tiempo de reacción es preferentemente de 5 minutos a 24 horas, y más preferentemente de 15 minutos a 3 horas.

La reacción para convertir el compuesto (I) de interés obtenido en esta etapa en otro compuesto (I) de interés mediante la eliminación del grupo protector no presenta limitaciones concretas siempre que la reacción no influya en las otras partes del compuesto. Esta reacción puede llevarse a cabo según un procedimiento ordinario, por ejemplo, un procedimiento descrito en T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, quinta edición, 2014, John Wiley & Sons, Inc.

- 30

Etapas A-4-2

Cuando L¹ es un grupo amino, el compuesto (I) puede producirse según la etapa A-4-1b.

Etapas A-4-3

Cuando L¹ es un grupo halo, la etapa A-4-3 comprende:

- 35 Etapa A-4-3a: la etapa de conversión del grupo bromo del compuesto producido en la etapa A-3-3 en un grupo N-Boc amida utilizando un catalizador metálico en presencia de una base;

Etapa A-4-3b: la etapa de desprotección del grupo N-Boc del compuesto obtenido en la etapa A-4-3a para formar un grupo amino; y

- 40 Etapa A-4-3c: la etapa de reacción del compuesto obtenido en la etapa A-4-3b con el compuesto (7) en presencia de una base para producir el compuesto (I).

Etapas A-4-3a

- 45 El procedimiento para convertir el grupo bromo del anillo aromático en un grupo amida N-Boc no presenta limitaciones concretas siempre que el procedimiento no influya en las otras partes del compuesto. Este procedimiento puede llevarse a cabo según un procedimiento bien conocido en las técnicas de la química orgánica sintética, por ejemplo, un procedimiento descrito en A. P. Dishington, P. D. Johnson, J. G. Kettle, *Tetrahedron Letters*, 45, 3733 (2004), o S. Bhagwanth, A. G. Waterson, G. M. Adjabeng, K. R. Hornberger, *Journal of Organic Chemistry*, 74, 4634 (2009).

El catalizador metálico utilizado es preferentemente una combinación del complejo de cloroformo y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos(TM)) o una combinación del

complejo de cloroformo y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y di-terc-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (tBuXPhos(TM)).

5 La base utilizada es preferentemente un carbonato de metal alcalino, un fosfato de metal alcalino o un alcóxido de metal alcalino, y más preferentemente carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio o terc-butóxido de sodio.

Algunos ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, ésteres, nitrilos, cetonas, amidas y mezclas de los mismos. El disolvente es preferentemente un hidrocarburo aromático, un éter, un nitrilo o una amida, más preferentemente tolueno, 1,4-dioxano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida.

10 La temperatura de reacción es preferentemente de la temperatura ambiente a 100 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 1 hora a 48 horas.

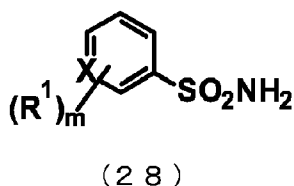
Etapas A-4-3b

15 El procedimiento para desproteger el grupo N-Boc no presenta limitaciones concretas siempre que el procedimiento no influya en las otras partes del compuesto. Este procedimiento puede llevarse a cabo según un procedimiento ordinario, por ejemplo, un procedimiento descrito en T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, quinta edición, 2014, John Wiley & Sons, Inc. págs. 930-946.

Etapas A-4-3c

El compuesto (I) puede producirse según la etapa A-4-1b.

20 Cuando L¹ es un grupo bromo, el compuesto (I) también puede producirse mediante la reacción del compuesto (6) con el siguiente compuesto (28):



utilizando un catalizador metálico en presencia de una base.

25 El procedimiento para convertir el grupo bromo del anillo aromático en un grupo arilsulfonamida no presenta limitaciones concretas siempre que el procedimiento no influya en las otras partes del compuesto. Este procedimiento puede llevarse a cabo según un procedimiento bien conocido en las técnicas de la química orgánica sintética, por ejemplo, un procedimiento descrito en X. Wang, A. Guram, M. Ronk, J. E. Milne, J. S. Tedrow y M. M. Faul, Tetrahedron Letters, 53, 7 (2012), W. Deng, L. Liu, C. Zhang, M. Liu y Q.-X. Guo, Tetrahedron Letters, 46, 7295 (2005), o D. K. Luci, J. B. Jameson, A. Yasgar, G. Díaz, N. Joshi, A. Kantz, K. Markham, S. Perry, N. Kuhn, J. Yeung, E. H. Kerns, L. Schultz, M. Holinstat, J. Nadler, D. A. Taylor-Fishwick, A. Jadhav, A. Simeonov, T. R. Holman y D. J. Maloney, Journal of Medicinal Chemistry, 57, 495 (2014).

30 El catalizador metálico utilizado es preferentemente una combinación de yoduro de cobre(I) y N-metil-2-(metilamino)etilamina, o una combinación de yoduro de cobre(I) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina.

La base utilizada es preferentemente un carbonato de metal alcalino, un fosfato de metal alcalino o un alcóxido de metal alcalino, más preferentemente carbonato de potasio, carbonato de cesio o fosfato de potasio.

35 Algunos ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, ésteres, nitrilos, cetonas, amidas y mezclas de los mismos. El disolvente es preferentemente un hidrocarburo aromático, un éter, un nitrilo o una amida, más preferentemente xileno, 1,4-dioxano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida.

La temperatura de reacción es preferentemente de la temperatura ambiente a 100 °C.

40 El tiempo de reacción es preferentemente de 1 hora a 48 horas.

Etapas B-1

La etapa B-1 es la etapa de aminación del compuesto (8) para producir el compuesto (9).

El procedimiento para aminorar una 3-aminopiridina para producir una 3-hidrazinopiridina no presenta limitaciones concretas siempre que el procedimiento no influya en las otras partes del compuesto. Este procedimiento puede

llevarse a cabo según un procedimiento bien conocido en las técnicas de la química orgánica sintética, por ejemplo, un procedimiento descrito en D. Thomae, M. Jeanty, J. Coste, G. Guillaumet y F. Suzenet, *European Journal of Organic Chemistry*, 16, 3328 (2013), H. Y. Lo, C. C. Man, R. W. Fleck, N. A. Neil, R. H. Ingraham, A. Kukulka, J. R. Proudfoot, R. Betageri, T. Kirrane, U. Patel, R. Sharma, M. A. Hoermann, A. Kabcenell y S. D. Lombaert, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20, 6379 (2010), o N. Lachance, L.-P. Bonhomme-Beaulieu y P. Joly, *Synthesis*, 2009, 721.

Etapa B-2

La etapa B-2 consiste en hacer reaccionar el compuesto (9) obtenido en la etapa B-1 con el compuesto (10) en presencia o ausencia de un aditivo para producir el compuesto (11). El compuesto (10) es conocido en la técnica o se obtiene con facilidad a partir de un compuesto conocido en la técnica. El procedimiento para hacer reaccionar una hidracina con una cetona α,β -insaturada para producir un pirazol no presenta limitaciones concretas siempre que el procedimiento no influya en las otras partes del compuesto. Este procedimiento puede llevarse a cabo según un procedimiento bien conocido en las técnicas de la química orgánica sintética, por ejemplo, un procedimiento descrito en K. Y. Chang, S. H. Kim, G. Nam, J. H. Seo, J. H. Kim y D.-C. Ha, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 10, 1211 (2000).

Algunos ejemplos del aditivo utilizado pueden incluir: ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico; ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético; y ácidos orgánicos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico; carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; bicarbonatos de metales alcalinos, tales como bicarbonato de sodio; aminas orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina y 2,6-lutidina. Como alternativa, puede no utilizarse el aditivo. El aditivo es preferentemente un carbonato de metal alcalino, más preferentemente carbonato de sodio o carbonato de potasio.

Algunos ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, agua y mezclas de los mismos. El disolvente es preferentemente un alcohol o una mezcla de alcohol y agua, más preferentemente metanol o una mezcla de metanol y agua.

La temperatura de reacción es preferentemente de la temperatura ambiente a 65 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 1 hora a 24 horas.

El compuesto (11) de interés de esta etapa también puede convertirse, si es necesario, en otro compuesto (11) de interés mediante reacción de desprotección. El procedimiento para convertir el compuesto (11) de interés obtenido en otro compuesto (11) de interés mediante la eliminación del grupo protector difiere en función del tipo de grupo protector y puede llevarse a cabo generalmente según un procedimiento ordinario, tal como un procedimiento bien conocido en las técnicas de la química orgánica sintética, por ejemplo, un procedimiento descrito en T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 5ª edición, 2014, John Wiley & Sons, Inc.

Etapa B-3

La etapa B-3 es la etapa de ciclación del compuesto (11) obtenido en la etapa B-2 en presencia de una base para producir el compuesto (12).

Cuando L⁵ es un grupo sililo, el compuesto (12) puede producirse mediante una reacción de desprotección del grupo sililo. El procedimiento para la reacción de desprotección es preferentemente un procedimiento que utiliza una base.

Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos, fluoruros de metales alcalinos o fluoruros de tetra(alquil C1-6)amonio. La base es preferentemente un fluoruro de tetra(alquil C1-6)amonio, y más preferentemente fluoruro de tetra-n-butilamonio.

El disolvente utilizado es preferentemente un éter, y más preferentemente tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción es preferentemente de la temperatura ambiente a 65 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 1 hora a 48 horas.

Cuando L⁵ es un átomo de hidrógeno, el compuesto (12) puede producirse según la etapa A-2-1.

Etapa B-4

La etapa B-4 consiste en hacer reaccionar el compuesto (12) obtenido en la etapa B-3 con el compuesto (7) en presencia de una base para producir el compuesto (I).

Cuando L¹ es un grupo nitro, el compuesto (I) puede producirse según la etapa A-4-1.

Cuando L¹ es un grupo amino, el compuesto (I) puede producirse según la etapa A-4-1b.

Cuando L¹ es un grupo halo, el compuesto (I) puede producirse según la etapa A-4-3.

Etapas C-1

5 La etapa C-1 consiste en hacer reaccionar el compuesto (13) con el compuesto (14) en presencia de una fuente de amonio para producir el compuesto (15). El compuesto (14) es conocido en la técnica o se obtiene con facilidad a partir de un compuesto conocido en la técnica.

10 El procedimiento para hacer reaccionar un aldehído con una 1,2-dicetona en presencia de una fuente de amonio para producir un imidazol no presenta limitaciones concretas siempre que el procedimiento no influya en las otras partes del compuesto. Este procedimiento puede llevarse a cabo según un procedimiento bien conocido en las técnicas de la química orgánica sintética, por ejemplo, un procedimiento descrito en J. Chen, Z. Wang, C.-M. Li, Y. Lu, P. K. Vaddady, B. Meibohm, J. T. Dalton, D. D. Miller y W. Li, *Journal of Medicinal Chemistry*, 53, 7414 (2010), o M. A. Toledo, C. Pedregal, C. Lafuente, N. Díaz, M. A. Martínez-Grau, A. Jiménez, A. Benito, A. Torrado, C. Mateos, E. M. Joshi, S. D. Kahl, K. S. Rash, D. R. Mudra, V. N. Barth, D. B. Shaw, D. McKinzie, J. M. Witkin y M. A. Statnick, *Journal of Medicinal Chemistry*, 57, 3418 (2014).

La fuente de amonio utilizada es preferentemente amoniaco o acetato de amonio.

15 El disolvente utilizado es preferentemente un alcohol o una mezcla de alcohol y agua, y más preferentemente una mezcla de metanol y agua o una mezcla de isopropanol y agua.

La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 80 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 1 hora a 4 horas.

Etapas C-2

20 La etapa C-2 consiste en hacer reaccionar el compuesto (15) obtenido en la etapa C-1 con el compuesto (16) en presencia de una base para producir el compuesto (17). El compuesto (16) es conocido en la técnica o se obtiene con facilidad a partir de un compuesto conocido en la técnica.

25 Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir carbonatos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, amidas de litio y sililamidas de metales alcalinos. La base es preferentemente un carbonato de metal alcalino, más preferentemente carbonato de potasio o carbonato de cesio.

Algunos ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, nitrilos, cetonas y amidas. El disolvente es preferentemente una amida, más preferentemente N,N-dimetilformamida.

La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 80 °C.

30 El tiempo de reacción es preferentemente de 15 minutos a 24 horas.

Etapas C-3

La etapa C-3 es la etapa de ciclación del compuesto (17) obtenido en la etapa C-2 en presencia de una base para producir el compuesto (18).

Cuando L⁵ es un grupo sililo, el compuesto (18) puede producirse según la etapa B-3

35 Cuando L⁵ es un átomo de hidrógeno, el compuesto (18) puede producirse según la etapa A-2-1.

Etapas C-4

La etapa C-4 consiste en hacer reaccionar el compuesto (18) obtenido en la etapa C-3 con el compuesto (7) en presencia de una base para producir el compuesto (I).

Cuando L¹ es un grupo nitro, el compuesto (I) puede producirse según la etapa A-4-1.

40 Cuando L¹ es un grupo amino, el compuesto (I) puede producirse según la etapa A-4-1b.

Cuando L¹ es un grupo halo, el compuesto (I) puede producirse según la etapa A-4-3.

Etapas D-1

La etapa D-1 es la etapa de condensación del compuesto (19) con el compuesto (20) para producir el compuesto (21). El compuesto (20) es conocido en la técnica o se obtiene con facilidad a partir de un compuesto conocido en la técnica.

El procedimiento para condensar una cetona con un acetal para producir una cetona α,β -insaturada no presenta limitaciones concretas siempre que el procedimiento no influya en las otras partes del compuesto. Este procedimiento puede llevarse a cabo según un procedimiento bien conocido en las técnicas de la química orgánica sintética, por ejemplo, un procedimiento descrito en D. W. Boykin, A. Kumar, M. Bajic, G. Xiao, W. D. Wilson, B. C. Bender, D. R. McCurdy, J. E. Hall y R. R. Tidwell, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 32, 965 (1997), o I. M. El-Deeb, M. Ibrahim y S. H. Lee, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18, 3860 (2010).

Algunos ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, éteres y amidas. Como alternativa, puede no utilizarse un disolvente. Preferentemente, no se utiliza disolvente.

La temperatura de reacción es preferentemente de la temperatura ambiente a 140 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 12 horas.

Etapas D-2

La etapa D-2 es la etapa de hacer reaccionar el compuesto (21) obtenido en la etapa D-1 con el compuesto (22) en presencia o ausencia de un aditivo para producir el compuesto (23). El compuesto (22) es conocido en la técnica o se obtiene con facilidad a partir de un compuesto conocido en la técnica. El compuesto (23) de interés de esta etapa también puede convertirse, si es necesario, en otro compuesto (23) de interés mediante una reacción de desprotección. El procedimiento para convertir el compuesto (23) de interés obtenido en otro compuesto (23) de interés mediante la eliminación del grupo protector difiere en función del tipo de grupo protector y puede llevarse a cabo generalmente según un procedimiento ordinario, tal como un procedimiento bien conocido en las técnicas de la química orgánica sintética, por ejemplo, un procedimiento descrito en T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 5ª edición, 2014, John Wiley & Sons, Inc.

Algunos ejemplos del aditivo utilizado pueden incluir: ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico; ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético; y ácidos orgánicos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico; carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; bicarbonatos de metales alcalinos, tales como bicarbonato de sodio; aminas orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina y 2,6-lutidina. Como alternativa, puede no utilizarse ningún aditivo. El aditivo es preferentemente un ácido orgánico, más preferentemente ácido acético.

Algunos ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, agua y mezclas de los mismos. El disolvente es preferentemente un alcohol o una mezcla de alcohol y agua, más preferentemente etanol o una mezcla de etanol y agua.

La temperatura de reacción es preferentemente de la temperatura ambiente a 90 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 1 hora a 24 horas.

Etapas D-3

La etapa D-3 es la etapa de ciclación del compuesto (23) obtenido en la etapa D-2 en presencia de una base para producir el compuesto (24).

Cuando L⁵ es un grupo sililo, el compuesto (24) puede producirse según la etapa B-3.

Cuando L⁵ es un átomo de hidrógeno, el compuesto (24) puede producirse según la etapa A-2-1.

Etapas D-4

La etapa D-4 consiste en hacer reaccionar el compuesto (24) obtenido en la etapa D-3 con el compuesto (7) en presencia de una base para producir el compuesto (I).

Cuando L¹ es un grupo nitro, el compuesto (I) puede producirse según la etapa A-4-1.

Cuando L¹ es un grupo amino, el compuesto (I) puede producirse según la etapa A-4-1b.

Cuando L¹ es un grupo halo, el compuesto (I) puede producirse según la etapa A-4-3.

Etapas E-1

La etapa E-1 es la etapa de reacción del compuesto (1) con el compuesto (25) y el compuesto (22) para producir el compuesto (26). El compuesto (25) es conocido en la técnica o se obtiene con facilidad a partir de un compuesto conocido en la técnica.

El procedimiento para hacer reaccionar un ácido carboxílico con una amidina primaria, seguido de una reacción con una hidrazina monosustituida para producir un 1,3,4-triazol, no presenta limitaciones concretas siempre que el procedimiento no influya en las otras partes del compuesto. Por ejemplo, este procedimiento puede llevarse a cabo según un procedimiento descrito en G. M. Castanedo, P. S. Seng, N. Blaquiére y S. T. Staben, *Journal of Organic Chemistry*, 76, 1177 (2011).

Etapas E-2

La etapa E-2 es la etapa de ciclación del compuesto (26) obtenido en la etapa E-2 en presencia de una base para producir el compuesto (27).

Cuando L⁵ es un grupo sililo, el compuesto (27) puede producirse según la etapa B-3

Cuando L⁵ es un átomo de hidrógeno, el compuesto (27) puede producirse según la etapa A-2-1.

Etapas E-3

La etapa E-3 consiste en hacer reaccionar el compuesto (27) obtenido en la etapa E-2 con el compuesto (7) en presencia de una base para producir el compuesto (I).

Cuando L¹ es un grupo nitro, el compuesto (I) puede producirse según la etapa A-4-1.

Cuando L¹ es un grupo amino, el compuesto (I) puede producirse según la etapa A-4-1b.

Cuando L¹ es un grupo halo, el compuesto (I) puede producirse según la etapa A-4-3.

Etapas F-1

La etapa F-1 es la etapa de condensación del compuesto (1) con el compuesto (29) para producir el compuesto (30). Los compuestos (1) y (29) son conocidos en la técnica o se obtienen con facilidad a partir de un compuesto conocido en la técnica.

El procedimiento para condensar un ácido carboxílico con una amina difiere en función del tipo de ácido carboxílico y puede llevarse a cabo generalmente por un procedimiento bien conocido en las técnicas de la química orgánica sintética, por ejemplo, un procedimiento descrito en *Comprehensive Organic Transformations* (segunda edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., págs. 1929-1930, 1941-1949 y 1953-1954). Un procedimiento preferido consiste en convertir el ácido carboxílico en el haluro de ácido correspondiente, que luego se condensa con la amina correspondiente. Así, la etapa F-1 comprende:

Etapas F-1-1: la etapa de reacción del compuesto (1) con un agente halogenante; y

Etapas F-1-2: la etapa de reacción del compuesto obtenido en la etapa F-1-1 con el compuesto (29) en presencia de una base.

Etapas F-1-1

Algunos ejemplos del agente halogenante utilizado pueden incluir: cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, oxidicloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, cloruro de oxalilo, tetracloruro de carbono-trifenilfosfina, hexacloroetano-trifenilfosfina, N-clorosuccinimida-trifenilfosfina, tetrabromuro de carbono-trifenilfosfina y N-bromosuccinimida-trifenilfosfina; y combinaciones de estos agentes halogenantes con aditivos, tales como la N,N-dimetilformamida. El agente halogenante es preferentemente una combinación de cloruro de tionilo con un aditivo o una combinación de cloruro de oxalilo con un aditivo, más preferentemente una combinación de cloruro de oxalilo con N,N-dimetilformamida.

Algunos ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, éteres y ésteres. El disolvente es preferentemente un hidrocarburo halogenado o un éter, más preferentemente cloruro de metileno o tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 100 °C, más preferentemente la temperatura ambiente.

El tiempo de reacción es preferentemente de 15 minutos a 6 horas.

Etapas F-1-2

Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir carbonatos de metales alcalinos, bicarbonatos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, amidas de litio, sililamidas de metales alcalinos, alquilitos y aminas orgánicas. La base es preferentemente una amina orgánica, más preferentemente trietilamina o diisopropiletilamina.

Algunos ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres y amidas. El disolvente es preferentemente un éter o una amida, más preferentemente tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

5 La temperatura de reacción es preferentemente de -78 °C a 100 °C, más preferentemente de -20 °C a la temperatura ambiente.

El tiempo de reacción es preferentemente de 15 minutos a 24 horas.

Etapas F-2

10 La etapa F-2 es la etapa de ciclación intramolecular del compuesto (30) obtenido en la etapa F-1-2 en presencia de una base para producir el compuesto (31). El compuesto (31) de interés de esta etapa también puede convertirse, si es necesario, en otro compuesto (31) de interés mediante modificación química. El procedimiento para convertir el compuesto (31) de interés obtenido en otro compuesto (31) de interés difiere en función del tipo de grupo funcional y puede llevarse a cabo generalmente según un procedimiento ordinario, tal como un procedimiento bien conocido en las técnicas de la química orgánica sintética, por ejemplo, un procedimiento descrito en Comprehensive Organic Transformations, segunda edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc.

15 Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir carbonatos de metales alcalinos, bicarbonatos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos, alcóxidos de metales alcalinos, amidas de litio, sililamidas de metales alcalinos y aminas orgánicas. La base es preferentemente un hidruro de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, una sililamida de metal alcalino o una amina orgánica, más preferentemente bistrimetilsililamida de sodio, hidruro de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio.

Algunos ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, ésteres, nitrilos, cetonas y amidas. El disolvente es preferentemente un éter, un nitrilo o una amida, más preferentemente tetrahidrofurano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida.

La temperatura de reacción es preferentemente de -78 °C a 100 °C.

25 El tiempo de reacción es preferentemente de 15 minutos a 24 horas.

Etapas F-3

La etapa F-3 consiste en hacer reaccionar el compuesto (31) obtenido en la etapa F-2 con el compuesto (32) en presencia de una base para producir el compuesto (I). El compuesto (32) es conocido en la técnica o se obtiene con facilidad a partir de un compuesto conocido en la técnica.

30 En lo sucesivo, esta etapa se denominará F-3-1 cuando L¹ es un grupo nitro, F-3-2 cuando L¹ es un grupo amino y F-3-3 cuando L¹ es un grupo halo.

Etapas F-3-1

Cuando L¹ es un grupo nitro, la etapa F-3-1 comprende:

35 Etapa F-3-1a: la etapa de reducir selectivamente el grupo nitro del compuesto obtenido en la etapa F-2 a un grupo amino; y

Etapa F-3-1b: la etapa de reacción del compuesto obtenido en la etapa F-3-1a con el compuesto (32) en presencia de una base para producir el compuesto (I).

Etapas F-3-1a

40 El procedimiento para reducir selectivamente el grupo nitro no presenta limitaciones concretas siempre que el procedimiento no influya en las otras partes del compuesto. Este procedimiento puede llevarse a cabo generalmente por un procedimiento bien conocido en las técnicas de la química orgánica sintética, por ejemplo, un procedimiento descrito en Comprehensive Organic Transformations (segunda edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., págs. 821-828). El procedimiento es preferentemente un procedimiento de reducción catalítica o un procedimiento que utiliza una combinación de un agente reductor y un aditivo.

45 Algunos ejemplos del catalizador metálico para su uso en el procedimiento de reducción catalítica pueden incluir: catalizadores de paladio, tales como paladio sobre carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio sobre carbono, y paladio sobre sulfato de bario; catalizadores de platino, tales como óxido de platino y negro de platino, platino sobre carbono; catalizadores de rodio, tales como rodio sobre óxido de aluminio y cloro-tris(trifenilfosfina)rodio (I); y catalizadores de níquel, tales como níquel Raney. El catalizador metálico es preferentemente un catalizador de paladio, más preferentemente paladio al 10 % sobre carbono.

La presión de hidrógeno en el procedimiento de reducción catalítica es preferentemente de 1 a 10 atm, más preferentemente de 1 atm.

- 5 El disolvente para su uso en el procedimiento de reducción catalítica no presenta limitaciones concretas siempre que el disolvente sea inerte a esta reacción. Algunos ejemplos del mismo pueden ser hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, ésteres, nitrilos, cetonas, amidas y mezclas de los mismos. El disolvente es preferentemente un alcohol, un éter, una amida o una mezcla de los mismos, más preferentemente metanol o una mezcla de tetrahidrofurano y etanol.

La temperatura de reacción en el procedimiento de reducción catalítica es preferentemente de la temperatura ambiente a 60 °C.

- 10 El tiempo de reacción en el procedimiento de reducción catalítica es preferentemente de 1 hora a 24 horas.

La combinación de los reactivos para su uso en la reacción que utiliza la combinación del agente reductor y el aditivo es preferentemente una combinación de borohidruro de sodio y cloruro de níquel(II) hexahidratado, una combinación de polvo de cinc y ácido acético, una combinación de polvo de hierro y ácido acético, o una combinación de cloruro de estaño(II) y ácido clorhídrico, más preferentemente una combinación de borohidruro de sodio y cloruro de níquel(II) hexahidratado.

- 15

El disolvente para su uso en la reacción que utiliza la combinación del agente reductor y el aditivo es preferentemente una mezcla de un alcohol y un éter, más preferentemente una mezcla de tetrahidrofurano y metanol.

La temperatura de reacción en la reacción que utiliza la combinación del agente reductor y el aditivo es preferentemente de 0 °C a la temperatura ambiente.

- 20 El tiempo de reacción en la reacción que utiliza la combinación del agente reductor y el aditivo es preferentemente de 5 minutos a 2 horas.

Etapas F-3-1b

- 25 Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir carbonatos de metales alcalinos, bicarbonatos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, alcóxidos de metales alcalinos, amidas de litio, sililamidas de metales alcalinos y aminas orgánicas. La base es preferentemente una amina orgánica, más preferentemente piridina.

Algunos ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, nitrilos, cetonas y amidas. Como alternativa, puede no utilizarse un disolvente. Preferentemente, no se utiliza disolvente.

- 30 La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 100 °C, más preferentemente de la temperatura ambiente a 80 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 5 minutos a 24 horas, y más preferentemente de 15 minutos a 3 horas.

- 35 La reacción para convertir el compuesto (I) de interés obtenido en esta etapa en otro compuesto (I) de interés mediante la eliminación del grupo protector no presenta limitaciones concretas siempre que la reacción no influya en las otras partes del compuesto. Esta reacción puede llevarse a cabo según un procedimiento ordinario, por ejemplo, un procedimiento descrito en T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, quinta edición, 2014, John Wiley & Sons, Inc.

Etapas F-3-2

Cuando L¹ es un grupo amino, el compuesto (I) puede producirse según la etapa F-3-1b.

- 40 *Etapas F-3-3*

Cuando L¹ es un grupo halo, la etapa F-3-3 comprende:

Etapas F-3-3a: la etapa de conversión del grupo bromo del compuesto producido en la etapa F-2 en un grupo N-Boc amida utilizando un catalizador metálico en presencia de una base;

- 45 Etapas F-3-3b: la etapa de desprotección del grupo N-Boc del compuesto obtenido en la etapa F-3-3a para formar un grupo amino; y

Etapas F-3-3c: la etapa de reacción del compuesto obtenido en la etapa F-3-3b con el compuesto (32) en presencia de una base para producir el compuesto (I).

Etapas F-3-3a

El procedimiento para convertir el grupo bromo del anillo aromático en un grupo amida N-Boc no presenta limitaciones concretas siempre que el procedimiento no influya en las otras partes del compuesto. Este procedimiento puede llevarse a cabo según un procedimiento bien conocido en las técnicas de la química orgánica sintética, por ejemplo, un procedimiento descrito en A. P. Dishington, P. D. Johnson, J. G. Kettle, *Tetrahedron Letters*, 45, 3733 (2004) o S. Bhagwanth, A. G. Waterson, G. M. Adjabeng, K. R. Hornberger, *Journal of Organic Chemistry*, 74, 4634 (2009).

5

El catalizador metálico utilizado es preferentemente una combinación del complejo de cloroformo y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos(TM)) o una combinación del complejo de cloroformo y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y di-terc-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (tBuXPhos(TM)).

10

La base utilizada es preferentemente un carbonato de metal alcalino, un fosfato de metal alcalino o un alcóxido de metal alcalino, y más preferentemente carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio o terc-butóxido de sodio.

Algunos ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, ésteres, nitrilos, cetonas, amidas y mezclas de los mismos. El disolvente es preferentemente un hidrocarburo aromático, un éter, un nitrilo o una amida, más preferentemente tolueno, 1,4-dioxano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida.

15

La temperatura de reacción es preferentemente de la temperatura ambiente a 100 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 1 hora a 48 horas.

Etapas F-3-3b

20

El procedimiento para desproteger el grupo N-Boc no presenta limitaciones concretas siempre que el procedimiento no influya en las otras partes del compuesto. Este procedimiento puede llevarse a cabo según un procedimiento ordinario, por ejemplo, un procedimiento descrito en T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, quinta edición, 2014, John Wiley & Sons, Inc. págs. 930-946.

Etapas F-3-3c

25

El compuesto (I) puede producirse según la etapa F-3-1b.

Cuando L¹ es un grupo bromo, el compuesto (I) también puede producirse mediante la reacción del compuesto (31) con el compuesto (32) utilizando un catalizador metálico en presencia de una base.

30

El procedimiento para convertir el grupo bromo del anillo aromático en un grupo arilsulfonamida no presenta limitaciones concretas siempre que el procedimiento no influya en las otras partes del compuesto. Este procedimiento puede llevarse a cabo según un procedimiento bien conocido en las técnicas de la química orgánica sintética, por ejemplo, un procedimiento descrito en X. Wang, A. Guram, M. Ronk, J. E. Milne, J. S. Tedrow y M. M. Faul, *Tetrahedron Letters*, 53, 7 (2012), W. Deng, L. Liu, C. Zhang, M. Liu y Q.-X. Guo, *Tetrahedron Letters*, 46, 7295 (2005), o D. K. Luci, J. B. Jameson, A. Yasgar, G. Díaz, N. Joshi, A. Kantz, K. Markham, S. Perry, N. Kuhn, J. Yeung, E. H. Kerns, L. Schultz, M. Holinstat, J. Nadler, D. A. Taylor-Fishwick, A. Jadhav, A. Simeonov, T. R. Holman y D. J. Maloney, *Journal of Medicinal Chemistry*, 57, 495 (2014).

35

El catalizador metálico utilizado es preferentemente una combinación de yoduro de cobre(I) y N-metil-2-(metilamino)etilamina, o una combinación de yoduro de cobre(I) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina.

La base utilizada es preferentemente un carbonato de metal alcalino, un fosfato de metal alcalino o un alcóxido de metal alcalino, más preferentemente carbonato de potasio, carbonato de cesio o fosfato de potasio.

40

Algunos ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, ésteres, nitrilos, cetonas, amidas y mezclas de los mismos. El disolvente es preferentemente un hidrocarburo aromático, un éter, un nitrilo o una amida, más preferentemente xileno, 1,4-dioxano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida.

La temperatura de reacción es preferentemente de la temperatura ambiente a 100 °C.

45

El tiempo de reacción es preferentemente de 1 hora a 48 horas.

Cuando A está representado por la fórmula general (IIg) y (IIh), el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede producirse según los procedimientos A a F.

50

Cuando el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo se utiliza como producto farmacéutico, el compuesto o la sal pueden administrarse solos (es decir, a granel) o pueden administrarse por vía oral en forma de un preparado farmacéuticamente aceptable apropiado, tal como un comprimido, una cápsula, gránulos, un polvo o un jarabe, o por vía parenteral en forma de un preparado

farmacéuticamente aceptable apropiado, tal como una inyección, un supositorio o un parche (preferentemente por vía oral).

Estos preparados se elaboran por procedimientos bien conocidos utilizando aditivos tales como excipientes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, emulsionantes, estabilizantes, correctores, diluyentes, disolventes para inyectables, bases oleaginosas y bases hidrosolubles.

Algunos ejemplos de excipientes pueden incluir excipientes orgánicos y excipientes inorgánicos. Algunos ejemplos de excipientes orgánicos pueden ser: derivados de azúcares, tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y sorbitol; derivados del almidón, tales como almidón de maíz, almidón de patata, α -almidón, dextrina y carboximetilalmidón; derivados de la celulosa, tales como celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa con un nivel bajo de sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio y carboximetilcelulosa de sodio reticulada internamente; goma arábica; dextrano; y pululano. Algunos ejemplos de excipientes inorgánicos pueden ser: ácido silícico anhidro ligero y derivados de silicato, tales como el silicato de aluminio sintético y el silicato de calcio; fosfatos, tales como el fosfato de calcio; y sulfatos, tales como los sulfatos de calcio.

Algunos ejemplos de los aglutinantes pueden incluir: los excipientes enumerados anteriormente; gelatina; polivinilpirrolidona; y polietilenglicol.

Algunos ejemplos de disgregantes pueden incluir: los excipientes enumerados anteriormente; derivados de almidón o celulosa químicamente modificados, tales como croscarmelosa de sodio y carboximetilalmidón de sodio; y polivinilpirrolidona reticulada.

Algunos ejemplos de lubricantes pueden incluir: talco; ácido esteárico; sales metálicas del ácido esteárico, tales como estearato de calcio y estearato de magnesio; sílice coloidal; ceras, tales como cera de abejas y blanco de ballena; ácido bórico; glicol; D,L-leucina; ácidos carboxílicos, tales como ácido fumárico y ácido adípico; sales de sodio de ácidos carboxílicos, tales como benzoato de sodio; sulfatos, tales como sulfato de sodio; lauril sulfatos, como lauril sulfato de sodio y lauril sulfato de magnesio; ácidos silícicos, tales como anhídrido silícico y ácido silícico hidratado; y los derivados del almidón enumerados como excipientes.

Algunos ejemplos de emulsionantes pueden incluir: arcilla coloidal, tal como bentonita y Veegum; tensioactivos aniónicos, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de calcio; tensioactivos catiónicos, tales como cloruro de benzalconio; y tensioactivos no iónicos, tales como polioxietileno alquil éter, éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán y éster de ácido graso de sacarosa.

Algunos ejemplos de estabilizantes pueden incluir: ésteres de ácido p-hidroxibenzoico, tales como metilparabeno y propilparabeno; alcoholes, tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; fenoles, tales como fenol y cresol; timerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico.

Algunos ejemplos de los correctores pueden incluir edulcorantes, acidulantes y aromas utilizados habitualmente.

Algunos ejemplos de diluyentes pueden incluir agua, etanol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán.

Algunos ejemplos de disolventes para inyecciones pueden incluir agua, etanol y glicerina.

Algunos ejemplos de bases oleaginosas pueden ser la manteca de cacao, la manteca de laurina, el aceite de coco, el aceite de palmiste, el aceite de camelia, la parafina líquida, la vaselina blanca, la lanolina purificada, el monoestearato de glicerina, el aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, el éster de ácido graso de sorbitán, el éster de ácido graso de sacarosa, el alcohol estearílico y el cetanol.

Algunos ejemplos de bases solubles en agua pueden incluir glicerina, polietilenglicol, etanol y agua purificada.

La dosis del compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo que actúa como principio activo difiere en función de los síntomas y la edad del paciente, etc. La dosis única del mismo es de 0,001 mg/kg (preferentemente 0,01 mg/kg) como límite inferior y 10 mg/kg (preferentemente 1 mg/kg) como límite superior para la administración oral y de 0,001 mg/kg (preferentemente 0,01 mg/kg) como límite inferior y 10 mg/kg (preferentemente 1 mg/kg) como límite superior para la administración parenteral y puede administrarse de una a seis veces al día en función de los síntomas.

El compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con cualquiera de los diversos agentes terapéuticos o profilácticos para la enfermedad mencionada para la cual el compuesto de la presente invención es probablemente eficaz. En este uso combinado, el compuesto de la presente invención y el agente pueden administrarse simultáneamente, por separado pero de forma continua, o en el intervalo de tiempo deseado. Los preparados que se van a administrar simultáneamente pueden formularse como un fármaco combinado o formularse como preparados separados.

El compuesto de sulfonamida o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, que es el compuesto de la presente invención, tiene un excelente efecto inhibidor de la TNAP y es útil como agente terapéutico o profiláctico para el pseudoxantoma elástico (PXE), la calcificación arterial generalizada de la infancia (CAGI), la displasia craneometáforica (DCM), la osificación del ligamento amarillo (OLA), la calcificación arterial por deficiencia de CD73 (CADC), la artrosis deformante, la artrosis, la anquilosis articular, la calcificación arterial infantil idiopática (CAII), la espondilitis anquilosante (EA), la calcinosis tumoral (CT), la heteroplasia ósea progresiva (HOP), el síndrome de Keutel, la calcificación vascular asociada a insuficiencia renal crónica (incluidas la glomerulonefritis, la nefropatía por IgA, la nefropatía hipertensiva y la nefropatía diabética) y la hiperplasia paratiroidea secundaria, la calcificación metastásica, la calcifilaxis, la tendinitis calcificante del músculo longus colli, la fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), la estenosis aórtica calcificada, la pericarditis calculosa, la calcificación vascular aterosclerótica, la arteriopatía urémica calcificada (AUC), la enfermedad de Kawasaki, la calcificación debida a la obesidad y al envejecimiento, la calcificación arterial tibial, la metástasis ósea, la calcificación protésica, la enfermedad de Paget o la calcificación peritoneal. Además, el compuesto de la presente invención tiene baja toxicidad y excelente seguridad y, como tal, es muy útil como producto farmacéutico.

15 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

En lo sucesivo, la presente invención se describirá con más detalle haciendo referencia a ejemplos, etc. Sin embargo, el alcance de la presente invención no pretende estar limitado por ellos.

Las fórmulas estructurales químicas descritas en los ejemplos representan las estructuras químicas de los compuestos correspondientes en forma libre.

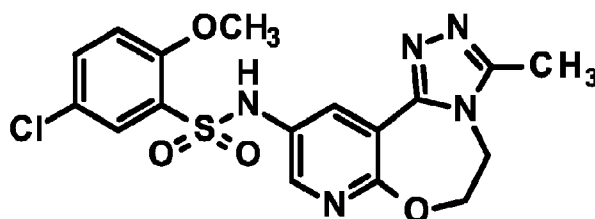
La elución en la cromatografía en columna en los ejemplos se realizó bajo observación por cromatografía en capa fina (TLC). En la observación por TLC, se utilizó gel de sílice 60F₂₅₄ fabricado por Merck KGaA como placa de TLC; el disolvente utilizado como disolvente de elución en la cromatografía en columna se utilizó como disolvente de revelado; y se empleó un detector de UV o un procedimiento cromogénico que utiliza un agente colorante (por ejemplo, una solución colorante de ninhidrina, una solución colorante de anisaldehído, una solución colorante de fosfomolibdato de amonio, una solución colorante de nitrato de cerio y amonio (CAM) o una solución colorante de permanganato alcalino) como procedimiento de detección. Como gel de sílice para las columnas se utilizó gel de sílice SK-85 (malla 230-400) también fabricado por Merck KGaA, gel de sílice 60 N (40-50 μ m) fabricado por Kanto Chemical Co., Inc. o Chromatorex NH (malla 200-350) fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. Además de la cromatografía en columna general, se utilizó convenientemente un aparato de cromatografía automática (Purif- α 2 o Purif-espoir2) fabricado por Shoko Scientific Co., Ltd., un aparato de cromatografía automática (W-Prep 2XY) fabricado por Yamazen Corp., un aparato de cromatografía automática (Isolera One) fabricado por Biotage Japan Ltd., o un aparato de cromatografía automática (CombiFlash Rf) fabricado por Teledyne Isco, Inc. El disolvente de elución se determinó a partir de la observación de la TLC.

En los ejemplos, los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN de ¹H) se indicaron mediante los valores de desplazamiento químico δ (ppm) determinados con tetrametilsilano como patrón. Los patrones de división se representaron con s para singulete, d para doblete, t para triplete, q para cuartete, m para multiplete y a para amplio. La espectrometría de masas (en lo sucesivo, MS) se llevó a cabo mediante los procedimientos de ionización por electrones (EI), ionización por pulverización de electrones (ESI), ionización química a presión atmosférica (APCI), ionización química a presión atmosférica por pulverización de electrones (ES/APCI) o bombardeo rápido de átomos (FAB).

En cada etapa de los ejemplos, el ajuste de una solución de reacción y la reacción se llevaron a cabo a temperatura ambiente, a menos que se especifique lo contrario.

Ejemplos

45 Ejemplo 1: 5-Cloro-2-metoxi-N-(3-metil-5,6-dihidropirido[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepin-10-il)bencensulfonamida



(1a) 2-[(2,4-Dimetoxibencil)amino]etanol

50 A una mezcla de 2,4-dimetoxibenzaldehído (16,20 g, 97,5 mmol) y 2-aminoetanol (5,98 g, 97,9 mmol) en metanol (120 ml), se le añadió sulfato de sodio anhidro (6,23 g, 43,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Posteriormente, a la mezcla se le añadió borohidruro de sodio (1,84 g, 48,6 mmol) durante 15 minutos y la

mezcla se agitó a 22 °C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (2,8 ml, 49 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos y se concentró a aproximadamente 1/2 de la cantidad a presión reducida. La mezcla concentrada se diluyó añadiendo agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de una extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó con destilación a presión reducida. Al residuo se le añadieron n-hexano (100 ml) y acetato de etilo (4 ml), el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con n-hexano y se secó para obtener el compuesto del título (18,44 g, rendimiento: 90 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,12 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,47-6,42 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,74 (2H, s), 3,65-3,63 (2H, m), 2,76-2,74 (2H, m).

(1b) 2-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(2-hidroxietil)-5-nitropiridin-3-carboxamida

A una suspensión de ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (4,91 g, 24,2 mmol) y cloruro de oxalilo (2,6 ml, 30 mmol) en cloruro de metileno (120 ml) se le añadió a temperatura ambiente N,N-dimetilformamida (0,10 ml, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para preparar un producto bruto de cloruro de ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico. A una disolución de 2-[(2,4-dimetoxibencil)amino]etanol (5,11 g, 24,2 mmol) obtenida en el ejemplo (1a) y N,N-diisopropiletilamina (8,25 ml, 48,5 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió una disolución del producto bruto de cloruro de ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico en tetrahidrofurano (70 ml) durante 20 minutos con refrigeración en hielo y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 90 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua (0,05 ml) y, a continuación, la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla concentrada se diluyó con agua, seguida de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se añadieron sulfato de magnesio anhidro y carbón. Tras la filtración a través de un lecho corto de Celite 545 (R), el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo se le añadió éter diisopropílico (50 ml) y acetato de etilo (10 ml) para precipitar un sólido. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con un disolvente mixto de éter diisopropílico/acetato de etilo = 5/1 y, a continuación, se secó para obtener el compuesto del título (8,30 g, rendimiento: 87 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9,24 (0,8H, d, J = 2,7 Hz), 9,21 (0,2H, d, J = 2,7 Hz), 8,57 (0,2H, d, J = 2,7 Hz), 8,44 (0,8H, d, J = 2,7 Hz), 7,38 (0,2H, d, J = 8,2 Hz), 6,99 (0,8H, d, J = 8,2 Hz), 6,54-6,48 (0,4H, m), 6,45-6,40 (1,6H, m), 5,13 (0,2H, d, J = 14,9 Hz), 4,53 (0,2H, d, J = 14,9 Hz), 4,38-3,54 (10,8H, m), 3,24-3,19 (0,4H, t, J = 5,1 Hz), 2,42 (0,4H, t, J = 5,1 Hz).

(1c) 4-(2,4-Dimetoxibencil)-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

Una solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio en tetrahidrofurano (aproximadamente 1,9 mol/l, 14,4 ml, 27,4 mmol) se diluyó con tetrahidrofurano (450 ml). Se añadió una disolución de 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(2-hidroxietil)-5-nitropiridin-3-carboxamida (7,22 g, 18,2 mmol) obtenida en el ejemplo (1b) en tetrahidrofurano (450 ml) durante 70 minutos con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 10 minutos y se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y, a continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente 1/5 de la cantidad a presión reducida. La mezcla concentrada se diluyó con agua, seguida de una extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano/cloruro de metileno = 1/1/1-3/2/2). Al sólido obtenido se le añadieron éter diisopropílico (20 ml) y acetato de etilo (10 ml), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con un disolvente mixto de éter diisopropílico/acetato de etilo = 2/1 y, a continuación, se secó para obtener el compuesto del título (4,18 g, rendimiento: 64 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9,34 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,20 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,34-7,32 (1H, m), 6,50-6,48 (2H, m), 4,76 (2H, s), 4,53-4,51 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,78-3,76 (2H, m).

(1d) 7-Nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-tione

A una disolución de 4-(2,4-dimetoxibencil)-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (2,4261 g, 6,75 mmol) obtenida en el ejemplo (1c) y anisol (1,48 ml, 13,6 mmol) en cloroformo (50 ml) se le añadieron ácido trifluoroacético (15 ml) y ácido trifluorometanosulfónico (1,78 ml, 20,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, la mezcla concentrada se diluyó añadiendo cloroformo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos más. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener un sólido bruto. El filtrado se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó con destilación a presión reducida. El residuo se reunió con el sólido bruto anterior, se añadió éter diisopropílico y el sólido precipitado se recogió de nuevo por filtración, se lavó con éter diisopropílico y se secó para obtener 7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (971,1 mg, rendimiento: 69 %). A una suspensión

de 7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-ona (667 mg, 3,19 mmol) obtenida en la etapa anterior en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (785 mg, 1,94 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y luego se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió añadiendo éter diisopropílico y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (630,5 mg). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0-0/100) para obtener el compuesto del título (254,7 mg; total: 885,2 mg, rendimiento: cuantitativo).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,48 (1H, t, *J* = 2,4 Hz), 9,23 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,70 (1H, s a), 4,78 (2H, t, *J* = 4,6 Hz), 3,86-3,73 (3H, m).

(1e) 5-(Metilsulfanil)-7-nitro-2,3-dihidropirido[3,2-*f*][1,4]oxazepina

A una solución de 7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-tione (215 mg, 1,11 mmol) obtenida en el ejemplo (1d) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió hidruro de sodio (contenido del 63 %, 73 mg, 1,92 mmol) con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 15 minutos. Se añadió yodometano (0,139 ml, 2,23 mmol) con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se enfrió en un baño de agua helada y se diluyó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0-50/50) para obtener el compuesto del título (107,0 mg, rendimiento: 40 %).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,20 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 8,96 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 4,75 (2H, t, *J* = 4,3 Hz), 4,09 (2H, t, *J* = 4,3 Hz), 2,48 (3H, s).

(1f) 3-Metil-10-nitro-5,6-dihidropirido[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazepina

A una suspensión de 5-(metilsulfanil)-7-nitro-2,3-dihidropirido[3,2-*f*][1,4]oxazepina (107,0 mg, 0,45 mmol) obtenida en el ejemplo (1e) en etanol (15 ml) se le añadió acetohidrazida (134 mg, 1,81 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 23,5 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y luego se concentró a presión reducida. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con un volumen mínimo de etanol para obtener el compuesto del título (50,9 mg). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0-75/25) para obtener el compuesto del título (34,1 mg; total: 85,0 mg, rendimiento: 77 %).

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 9,45 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 9,13 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 4,76-4,74 (3H, m), 4,45-4,43 (3H, m), 2,45 (5H, s).

(1g) 3-Metil-5,6-dihidropirido[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazepin-10-amina

A una mezcla de 3-metil-10-nitro-5,6-dihidropirido[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazepina (85,0 mg, 0,34 mmol) obtenida en el ejemplo (1f) en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml) se le añadió cloruro de níquel(II) hexahidratado (164 mg, 0,69 mmol). Posteriormente, la mezcla se enfrió en un baño de agua helada. Se añadió borohidruro de sodio (56 mg, 1,48 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó añadiendo acetona y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se añadió más Celite 545(R) (aproximadamente 0,3 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice en fase inversa (Chromatorex ODS, malla 100-200, agua/metanol = 100/0-70/30) para obtener el compuesto del título (67,1 mg, rendimiento: 90 %).

Espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,10 (1H, d a, *J* = 2,4 Hz), 7,73 (1H, d a, *J* = 2,4 Hz), 4,53 (2H, t, *J* = 4,3 Hz), 4,37 (2H, t, *J* = 4,3 Hz), 2,50 (3H, s).

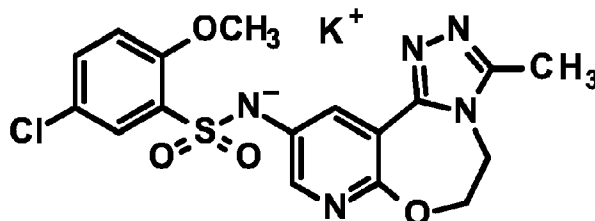
(1h) 5-Cloro-2-metoxi-N-(3-metil-5,6-dihidropirido[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazepin-10-il)bencensulfonamida

A una mezcla de 3-metil-5,6-dihidropirido[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazepin-10-amina (67,1 mg, 0,31 mmol) obtenida en el ejemplo (1g) y piridina (2 ml, 25 mmol) se le añadió cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (84 mg, 0,35 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó añadiendo ácido clorhídrico 1 N (1 ml) y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice en fase inversa (Chromatorex ODS, malla 100-200, agua/metanol/cloroformo = 100/0/0-50/50/0-0/100/0-0/50/50) para obtener el compuesto del título (49,1 mg, rendimiento: 38 %).

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 10,39 (1H, s), 8,58 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,02 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,67-7,64 (2H, m), 7,26 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 4,50-4,49 (2H, m), 4,30-4,28 (2H, m), 3,90 (3H, s), 2,39 (3H, s).

Espectro MS (ES/APCI⁺): 422 (M+H), 424 (M+2+H).

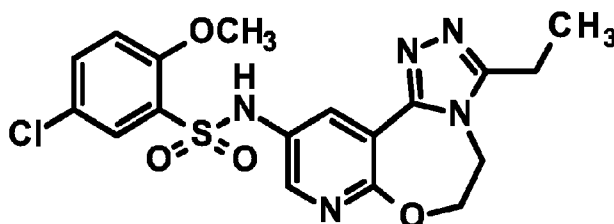
Ejemplo 2: [(5-Cloro-2-metoxifenil)sulfonyl]-(3-metil-5,6-dihidropirido[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazepin-10-il)azanida de potasio (sal de potasio del ejemplo 1)



5 A una suspensión de 5-cloro-2-metoxi-*N*-(3-metil-5,6-dihidropirido[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazepin-10-il)bencensulfonamida (33,5 mg, 0,079 mmol) obtenida en el ejemplo (1h) en etanol (1 ml) se le añadió a temperatura ambiente una solución de hidróxido de potasio 0,5 N en etanol (0,174 ml, 0,087 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 29 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración y luego se secó para obtener el compuesto del título (23,1 mg, rendimiento: 63 %).

10 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 8,25 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,67-7,65 (2H, m), 7,34-7,32 (1H, m), 6,99 (1H, d a, *J* = 9,1 Hz), 4,37-4,36 (2H, m), 4,23-4,22 (2H, m), 3,67 (3H, s), 2,37 (3H, s).

Ejemplo 3: 5-Cloro-*N*-(3-etil-5,6-dihidropirido[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazepin-10-il)-2-metoxibencensulfonamida



15 (3a) 3-Etil-10-nitro-5,6-dihidropirido[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazepina

El compuesto del título (140,1 mg, rendimiento: cuantitativo) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (1f) usando 5-(metilsulfanil)-7-nitro-2,3-dihidropirido[3,2-*f*][1,4]oxazepina (120 mg, 0,50 mmol) obtenida en el ejemplo (1e) e hidrazida de ácido propanoico (90 mg, 1,02 mmol) como materiales de partida.

20 Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,46 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 9,13 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 4,76-4,74 (2H, m), 4,46-4,45 (2H, m), 2,81 (2H, q, *J* = 7,5 Hz), 1,30 (3H, t, *J* = 7,5 Hz).

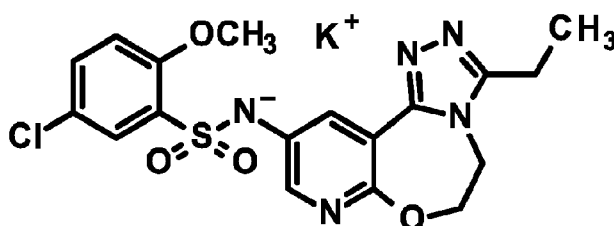
(3b) 5-Cloro-*N*-(3-etil-5,6-dihidropirido[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazepin-10-il)-2-metoxibencensulfonamida

25 El compuesto del título (28,4 mg, rendimiento en 2 etapas: 26 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en los ejemplos (1g) y (1h) usando 3-etil-10-nitro-5,6-dihidropirido[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazepina (131 mg, 0,50 mmol) obtenida en el ejemplo (3a) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (62,5 mg, 0,26 mmol) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,00-8,97 (1H, m), 8,41 (1H, t, *J* = 3,0 Hz), 7,82 (1H, t, *J* = 3,0 Hz), 7,42 (1H, dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz), 6,93-6,91 (1H, m), 4,55-4,54 (2H, m), 4,29-4,28 (2H, m), 3,95-3,92 (3H, m), 2,91-2,87 (2H, m), 1,43 (3H, t, *J* = 7,6 Hz).

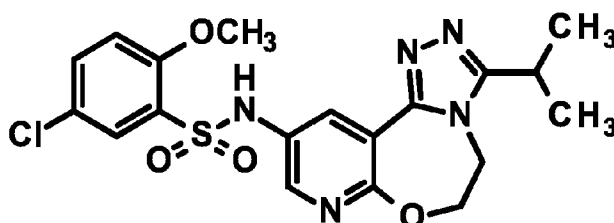
Espectro MS (ES/APCI⁺): 436 (M+H), 438 (M+2+H).

30 Ejemplo 4: [(5-Cloro-2-metoxifenil)sulfonyl]-(3-etil-5,6-dihidropirido[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazepin-10-il)azanida de potasio (sal de potasio del ejemplo 3)



El compuesto del título (16,7 mg, rendimiento: 70 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 usando 5-cloro-*N*-(3-etil-5,6-dihidropirido[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazepin-10-il)-2-metoxibencensulfonamida (22 mg, 0,050 mmol) obtenida en el ejemplo (3b) y una disolución de hidróxido de potasio 0,5 N en etanol (0,11 ml, 0,055 mmol). Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8,26 (1H, s), 7,68-7,67 (2H, m), 7,35-7,33 (1H, m), 7,00 (1H, d a, $J = 8,5$ Hz), 4,38-4,37 (2H, m), 4,25-4,24 (2H, m), 3,68 (3H, s), 2,73 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 1,27 (3H, t, $J = 7,6$ Hz).

Ejemplo 5: 5-Cloro-2-metoxi-*N*-[3-(propan-2-il)-5,6-dihidropirido[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazepin-10-il]bencensulfonamida



(5a) 10-Nitro-3-(propan-2-il)-5,6-dihidropirido[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazepina

El compuesto del título (61,2 mg, rendimiento: 44 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en los ejemplos (1f) usando 5-(metilsulfanil)-7-nitro-2,3-dihidropirido[3,2-*f*][1,4]oxazepina (120 mg, 0,50 mmol) obtenida en el ejemplo (1e) e isobutirohidrazida (111 mg, 1,09 mmol) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9,46 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 9,13 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 4,76-4,74 (2H, m), 4,51-4,50 (2H, m), 3,21-3,15 (1H, m), 1,31 (6H, d, $J = 6,7$ Hz).

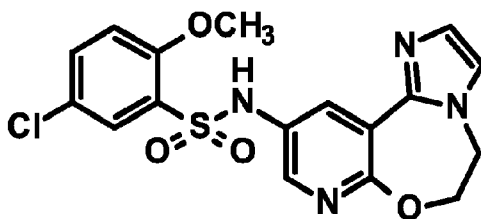
(5b) 5-Cloro-2-metoxi-*N*-[3-(propan-2-il)-5,6-dihidropirido[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazepin-10-il]bencensulfonamida

El compuesto del título (41,2 mg, rendimiento en 2 etapas: 41 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en los ejemplos (1g) y (1g) utilizando 10-nitro-3-(propan-2-il)-5,6-dihidropirido[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazepina (61,2 mg, 0,22 mmol) obtenida en el ejemplo (5a) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (60,8 mg, 0,25 mmol) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,74-8,72 (1H, m), 8,39-8,38 (1H, m), 7,75-7,75 (1H, m), 7,43 (1H, dd, $J = 8,5$, 2,7 Hz), 6,97 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,55-4,54 (2H, m), 4,30-4,29 (2H, m), 4,05-4,04 (3H, m), 3,05-2,98 (1H, m), 1,44 (6H, d, $J = 6,7$ Hz).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 450 (M+H), 452 (M+2+H).

Ejemplo 6: 5-Cloro-*N*-(5,6-dihidroimidazo[1,2-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il)-2-metoxibencensulfonamida



(6a) 5-bromo-2-cloro-3-(1*H*-imidazol-2-il)piridina

A una solución de 5-bromo-2-cloro-piridin-3-carbaldehído (2,00 g, 9,07 mmol) en isopropanol (20 ml) y agua (20 ml) se le añadió acetato de amonio (6,29 g, 81,7 mmol) y una solución acuosa de glioxal (contenido del 39 %, 3,09 ml, 27,2 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 3 días. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0-0/100) para obtener el compuesto del título (1,25 g, rendimiento: 53 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,86-8,78 (2H, m), 8,42-8,40 (2H, m).

(6b) 5-Bromo-3-[1-(2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-1*H*-imidazol-2-il]-2-cloropiridina

A una disolución de 5-bromo-2-cloro-3-(1*H*-imidazol-2-il)piridina (830 mg, 3,21 mmol) obtenida en el ejemplo (6a) y (2-bromoetoxi)-*tert*-butildimetilsilano (1,92 g, 8,03 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se le añadió carbonato de potasio (2,22 g, 16,1 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 24 horas y posteriormente se agitó a 60 °C durante 5 horas en un baño de aceite. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua, seguida de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (*n*-hexano/acetato de etilo = 100/0-40/60) para obtener el compuesto del título (948 mg, rendimiento: 71 %).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,55 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 8,01 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,20 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 7,18 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 3,95 (2H, t, *J* = 5,1 Hz), 3,78 (2H, t, *J* = 5,3 Hz), 0,83 (9H, s), -0,03 (6H, s).

(6c) 10-Bromo-5,6-dihidroimidazo[1,2-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepina

A una disolución de 5-bromo-3-[1-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-1*H*-imidazol-2-il]-2-cloropiridina (948 mg, 2,27 mmol) obtenida en el ejemplo (6b) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió a temperatura ambiente una disolución 1,0 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (4,5 ml, 4,5 mmol), la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 3 días y posteriormente se agitó a 60 °C durante 8 horas en un baño de aceite. La mezcla se enfrió en un baño de agua helada, se diluyó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0-90/10) para obtener el compuesto del título (364 mg, rendimiento: 60 %).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,03-9,01 (1H, m), 8,26-8,24 (1H, m), 7,20-7,19 (1H, m), 7,04 (1H, s), 4,60-4,58 (2H, m), 4,46-4,44 (2H, m).

(6d) 5,6-Dihidroimidazo[1,2-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-ilcarbamato de *tert*-butilo

A una solución de 10-bromo-5,6-dihidroimidazo[1,2-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepina (65,0 mg, 0,24 mmol) obtenida en el ejemplo (6c) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadieron a temperatura ambiente carbamato de *tert*-butilo (34,3 mg, 0,29 mmol), acetato de paladio(II) (6,0 mg, 0,027 mmol), dicitclohexil[3,6-dimetoxi-2',4',6'-tris(1-metiletil)][1,1'-bifenil]-2-il]fosfina (39,3 mg, 0,073 mmol) y carbonato de cesio (111 mg, 0,34 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 10 horas en un baño de aceite. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua, seguida de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0-85/15) para obtener el compuesto del título (42 mg, rendimiento: 57 %).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,77 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 8,40 (1H, s a), 7,16 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 7,01-6,92 (2H, m), 4,56-4,54 (2H, m), 4,44-4,42 (2H, m), 1,52 (9H, s).

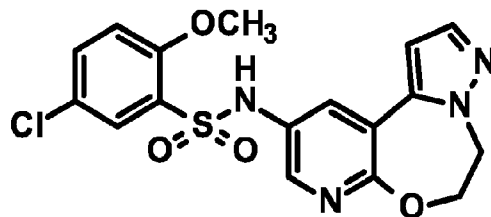
(6e) 5-Cloro-*N*-(5,6-dihidroimidazo[1,2-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il)-2-metoxibencensulfonamida

A una solución de 5,6-dihidroimidazo[1,2-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-ilcarbamato de *tert*-butilo (42,0 mg, 0,14 mmol) obtenida en el ejemplo (6d) en metanol (3 ml) se le añadió a temperatura ambiente una solución 4,0 mol/l de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3 ml, 12 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 5,6-dihidroimidazo[1,2-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-amina como una mezcla que contenía materiales inorgánicos. A una mezcla de 5,6-dihidroimidazo[1,2-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-amina como mezcla que contiene materiales inorgánicos en piridina (0,224 ml, 2,78 mmol) se le añadió cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (40,2 mg, 0,17 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3,5 horas en un baño de aceite. Tras enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0-90/10) para obtener el sólido. El sólido se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió a temperatura ambiente una solución 1,0 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (4,5 ml, 4,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0-85/15) para obtener el compuesto del título (29 mg, rendimiento en 3 etapas: 51 %).

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 10,28 (1H, s a), 8,57 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,90 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,67-7,64 (2H, m), 7,35 (1H, s a), 7,25 (1H, d, *J* = 9,8 Hz), 7,07 (1H, s a), 4,48-4,46 (2H, m), 4,42-4,40 (2H, m), 3,91 (3H, s).

Espectro MS (ES/APCI⁺): 407 (M+H), 409 (M+2+H).

Ejemplo 7: 5-Cloro-*N*-(5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il)-2-metoxibencensulfonamida



(7a) 10-Bromo-5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepina

Una mezcla de 1-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)etanol (4,85 g, 0,85 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (15 ml, 113 mmol) se agitó a 85 °C durante 90 minutos en un baño de aceite. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó añadiendo etanol (30 ml) y agua (15 ml), se añadió a temperatura ambiente ácido acético (3,3 ml, 58 mmol) y 2-hidrazinoetanol (1,83 ml, 26,9 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 horas en un baño de aceite. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se neutralizó añadiendo una solución acuosa 1,0 mol/l de hidróxido de sodio, seguida de una extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0-0/100) para obtener 2-[5-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il]etanol (3,62 g) como una mezcla que contenía isómeros posicionales. A una solución de 2-[5-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il]etanol (3,62 g) como una mezcla que contenía isómeros posicionales obtenida en la etapa anterior en N,N-dimetilformamida (240 ml) se le añadió carbonato de potasio (3,31 g, 23,9 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró el material insoluble. El residuo se lavó con acetato de etilo y se reunieron el filtrado y los lavados. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (Yamazen Co. Ltd., columna High-flash™ Amino, n-hexano/acetato de etilo = 100/0-30/70) para obtener el compuesto del título (101 mg, rendimiento en 2 etapas: 57 %).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,27 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 8,18 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 6,69 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 4,74-4,72 (2H, m), 4,62-4,60 (2H, m).

(7b) 5,6-Dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-ilcarbamato de *tert*-butilo

A una mezcla de 10-bromo-5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepina (3,15 g, 11,8 mmol) obtenida en el ejemplo (7a) en tolueno (130 ml) se le añadieron a temperatura ambiente carbamato de *tert*-butilo (1,66 g, 14,2 mmol), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo (613,5 mg, 0,59 mmol), 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo (1,01 g, 2,37 mmol) y *tert*-butoxido de sodio (2,64 g, 27,5 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a la misma temperatura que la anterior durante 15 horas. La mezcla se diluyó añadiendo agua y el material insoluble se filtró a través de un lecho corto de Celite 545(R). El residuo se lavó con acetato de etilo y se reunieron el filtrado y los lavados. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0-20/80) para obtener el compuesto del título (2,07 g, rendimiento: 58 %).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,44 (1H, s a), 8,07 (1H, d a, *J* = 2,7 Hz), 7,53 (1H, d a, *J* = 2,7 Hz), 6,74-6,65 (2H, m), 4,72-4,71 (2H, m), 4,58-4,57 (2H, m), 1,54 (9H, s).

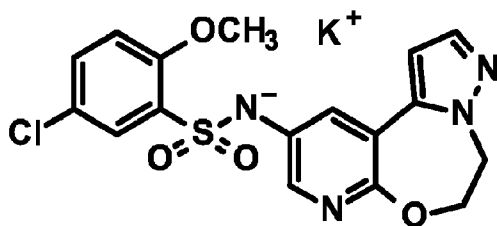
(7c) 5-Cloro-*N*-(5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il)-2-metoxibencensulfonamida

A una solución de 5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-ilcarbamato de *tert*-butilo (53,0 mg, 0,18 mmol) obtenida en el ejemplo (7b) en metanol (10 ml) se le añadió a temperatura ambiente una solución 4,0 mol/l de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5 ml, 20 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con piridina (0,282 ml, 3,51 mmol), se añadió a temperatura ambiente cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (46,5 mg, 0,19 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en un baño de aceite. Tras enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0-90/10) para obtener el compuesto del título (36 mg, rendimiento: 51 %).

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 10,28 (1H, s a), 7,93 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,87 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,69-7,67 (2H, m), 7,54 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,26 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 6,67 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 4,61-4,60 (2H, m), 4,49-4,48 (2H, m), 3,89 (3H, s).

Espectro MS (ES/APCI⁺): 407 (M+H), 409 (M+2+H).

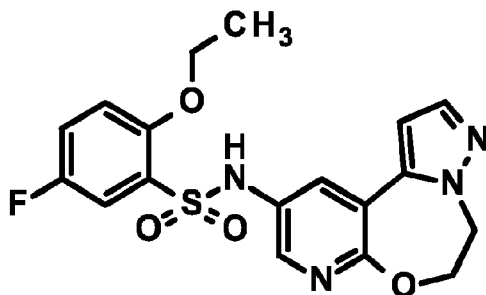
Ejemplo 8: [(5-Cloro-2-metoxifenil)sulfonyl](5,6-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-10-il)azanida de potasio (sal de potasio del ejemplo 7)



A una suspensión de 5-cloro-*N*-(5,6-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il)-2-metoxibencensulfonamida (28 mg, 0,069 mmol) obtenida en el ejemplo (7c) en etanol (5 ml) se le añadió a temperatura ambiente una solución de hidróxido de potasio 0,5 N en etanol (0,137 ml, 0,069 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 1 hora. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (31 mg, rendimiento: cuantitativo).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7,73 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,34 (1H, dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,52 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 4,53-4,52 (2H, m), 4,36-4,35 (3H, m), 3,65 (3H, s).

Ejemplo 9: *N*-(5,6-Dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il)-2-etoxi-5-fluorobencensulfonamida



(9a) Cloruro de 5-fluoro-2-etoxibencenosulfonilo

Al ácido clorosulfónico (30,0 ml, 451 mmol) se le añadió 1-etoxi-4-fluorobenceno (10,33 ml, 73,7 mmol) a -12°C durante 10 minutos, la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 30 minutos y posteriormente se agitó en un baño de agua helada durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en hielo (aproximadamente 300 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 4/1). Al sólido obtenido se le añadió n-hexano, y la suspensión se enfrió en un baño de agua helada. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con n-hexano y luego se secó para obtener el compuesto del título (7,69 g, rendimiento: 44 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,70 (1H, dd, $J = 7,4, 3,1$ Hz), 7,41-7,36 (1H, m), 7,07 (1H, dd, $J = 9,4, 3,9$ Hz), 4,26 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 1,55 (3H, t, $J = 6,8$ Hz).

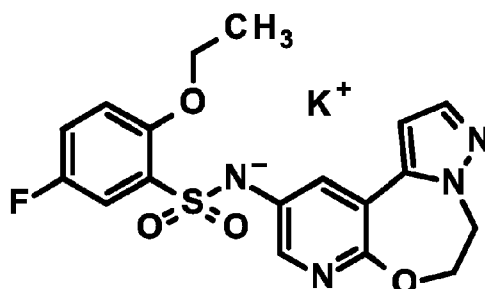
(9b) *N*-(5,6-Dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il)-2-etoxi-5-fluorobencensulfonamida

A una solución de 5,6-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-ilcarbamato de *tert*-butilo (48,0 mg, 0,16 mmol) obtenida en el ejemplo (7b) en metanol (10 ml) se le añadió a temperatura ambiente una solución 4,0 mol/l de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5 ml, 20 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con piridina (0,256 ml, 3,18 mmol), se añadió cloruro de 5-fluoro-2-etoxibencenosulfonilo (42,0 mg, 0,18 mmol) obtenido en el ejemplo (9a) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80°C durante 30 minutos en un baño de aceite. Tras enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0-95/5) para obtener el compuesto del título (49 mg, rendimiento: 76 %).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,13 (1H, s a), 7,92 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,58 (1H, dd, $J = 8,2, 3,1$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,49-7,44 (1H, m), 7,26-7,23 (1H, m), 6,64 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 4,60 (2H, t, $J = 3,9$ Hz), 4,48 (2H, t, $J = 3,9$ Hz), 4,17 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,27 (3H, t, $J = 7,0$ Hz).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 405 (M+H).

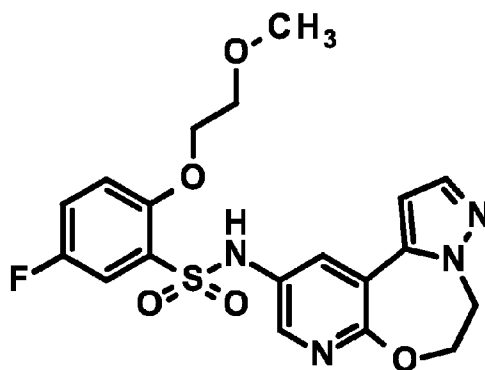
Ejemplo 10: 5,6-Dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il[(2-etoxi-5-fluorofenil)sulfonyl]azanida de potasio (sal de potasio del ejemplo 9)



A una suspensión de *N*-(5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*b*][1,4]oxazepin-10-il)-2-etoxi-5-fluorobencensulfonamida (37,0 mg, 0,092 mmol) obtenida en el ejemplo (9b) en etanol (3 ml) se le añadió una solución de hidróxido de potasio 0,5 N en etanol (0,182 ml, 0,092 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 1 hora. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (44 mg, rendimiento: cuantitativo).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7,65 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,50-7,47 (2H, m), 7,11-7,08 (1H, m), 6,96 (1H, dd, $J = 9,0, 4,3$ Hz), 6,51 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 4,53-4,52 (2H, m), 4,37-4,34 (2H, m), 3,91 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,10 (3H, t, $J = 7,0$ Hz).

Ejemplo 11: *N*-(5,6-Dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il)-5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)bencensulfonamida



(11a) 2-Bromo-4-fluoro-1-(2-metoxietoxi)benceno

A una solución de 2-bromo-4-fluorofenol (3,39 g, 17,7 mmol) y 2-bromoetil metil éter (2,55 ml, 26,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (35 ml) se le añadió carbonato de potasio (4,92 g, 35,6 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 2 horas y posteriormente se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua, seguida de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener el compuesto del título (4,34 g, rendimiento: 98 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,29 (1H, dd, $J = 7,8, 2,7$ Hz), 6,99-6,96 (1H, m), 6,89 (1H, dd, $J = 9,0, 4,7$ Hz), 4,15-4,13 (2H, m), 3,80-3,79 (2H, m), 3,48 (3H, s).

(11b) Cloruro de 5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)bencenosulfonylo

A una mezcla de 2-bromo-4-fluoro-1-(2-metoxietoxi)benceno (3,42 g, 13,7 mmol) obtenida en el ejemplo (11a), fenilmetanotiol (1,62 ml, 13,8 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,3150 g, 0,34 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (0,3930 g, 0,68 mmol) en 1,4-dioxano (70 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (4,8 ml, 28 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 8 horas en un baño de aceite. La mezcla se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, seguida de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras la filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo = 6/1) para obtener 2-(bencilsulfanil)-4-fluoro-1-(2-metoxietoxi)benceno (5,02 g) como una mezcla que contenía materiales desconocidos. A una mezcla de 2-(bencilsulfanil)-4-fluoro-1-(2-metoxietoxi)benceno (5,02 g) obtenido en la etapa anterior, ácido acético (7,8 ml, 140

mmol) y agua (3,5 ml) en acetonitrilo (70 ml) se le añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (5,41 g, 27,5 mmol) con refrigeración en hielo durante 5 minutos en varias porciones y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 20 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (n-hexano/acetato de etilo = 4/1-2/1) para obtener el compuesto del título (3,66 g, rendimiento en 2 etapas: 99 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,69 (1H, dd, $J = 7,4, 3,1$ Hz), 7,40-7,37 (1H, m), 7,16 (1H, dd, $J = 9,2, 4,1$ Hz), 4,34-4,32 (2H, m), 3,87-3,85 (2H, m), 3,47 (3H, s).

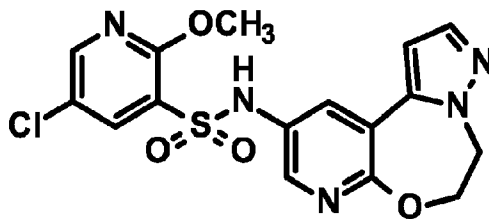
(11c) N-(5,6-Dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-10-il)-5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)bencensulfonamida

El compuesto del título (46 mg, rendimiento: 46 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (7c) utilizando 5,6-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-10-ilcarbamato de *terc*-butilo (70,0 mg, 0,23 mmol) obtenido en el ejemplo (7b) y cloruro de 5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)bencenosulfonilo (77,3 mg, 0,29 mmol) obtenido en el ejemplo (11b) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 9,83 (1H, s a), 7,95 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,56-7,46 (3H, m), 7,33 (1H, dd, $J = 9,2, 4,1$ Hz), 6,70 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 4,61-4,60 (2H, m), 4,49-4,48 (2H, m), 4,31 (2H, t, $J = 4,7$ Hz), 3,73 (2H, t, $J = 4,7$ Hz), 3,29 (3H, s).

Espectro MS (ES/APCI^+): 435 ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo 12: 5-Cloro-N-(5,6-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-10-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida



(12a) Cloruro de 5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonilo

A una mezcla de 3-bromo-5-cloro-2-metoxipiridina (2,24 g, 10,1 mmol), fenilmetanotiol (1,18 ml, 10,1 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,2319 g, 0,25 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (0,2955 g, 0,51 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (3,5 ml, 20 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 30 minutos en un baño de aceite. La mezcla se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, seguida de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras la filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 15/1) para obtener 3-(bencilsulfanil)-5-cloro-2-metoxipiridina (2,76 g) como una mezcla que contenía materiales desconocidos. A una mezcla de 3-(bencilsulfanil)-5-cloro-2-metoxipiridina (2,76 g) obtenida en la etapa anterior, ácido acético (5,8 ml, 100 mmol) y agua (2,5 ml, 139 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (3,97 g, 20,2 mmol) con refrigeración en hielo durante 5 minutos en varias porciones y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 20 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguida de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (n-hexano/acetato de etilo = 4/1-2/1). Al sólido obtenido se le añadió n-hexano (4 ml), el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con n-hexano y luego se secó para obtener el compuesto del título (1,86 g, rendimiento en 2 etapas: 76 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,43 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 4,19 (3H, s).

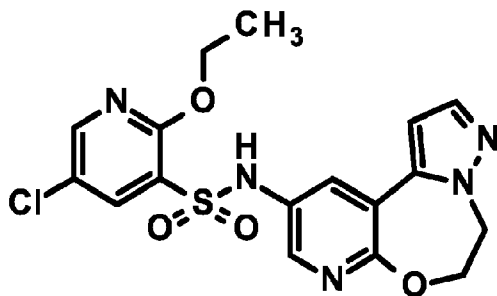
(12b) 5-Cloro-N-(5,6-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-10-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida

El compuesto del título (47 mg, rendimiento: 57 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (7c) usando 5,6-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-10-ilcarbamato de *terc*-butilo (61,0 mg, 0,20 mmol) obtenido en el ejemplo (7b) y cloruro de 5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonilo (54,2 mg, 0,22 mmol) obtenido en el ejemplo (12a) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,55 (1H, s a), 8,49 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,96 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,72 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 4,63-4,61 (2H, m), 4,51-4,50 (2H, m), 3,96 (3H, s).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 408 (M+H), 410 (M+2+H).

5 Ejemplo 13: 5-Cloro-*N*-(5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il)-2-etoxipiridin-3-sulfonamida



(13a) 3-Bromo-5-cloro-2-etoxipiridina

10 A una solución de 4-bromo-5-cloro-2-fluoro-piridina (2,00 g, 9,50 mmol) en etanol (50 ml) se le añadió una solución de etóxido de sodio al 20 % (6,12 ml, 14,3 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora en un baño de aceite. La mezcla se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0-90/10) para obtener el compuesto del título (2,155 g, rendimiento: 96 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,02 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 4,07 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,44 (3H, t, $J = 7,0$ Hz).

15 (13b) Cloruro de 5-cloro-2-etoxipiridin-3-sulfonilo

El compuesto del título (1,39 g, rendimiento en 2 etapas: cuantitativo) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (12a) usando 3-bromo-5-cloro-2-etoxipiridina (1,04 g, 4,40 mmol) obtenida en el ejemplo (13a) como material de partida.

20 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,02 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 4,07 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,44 (3H, t, $J = 7,0$ Hz).

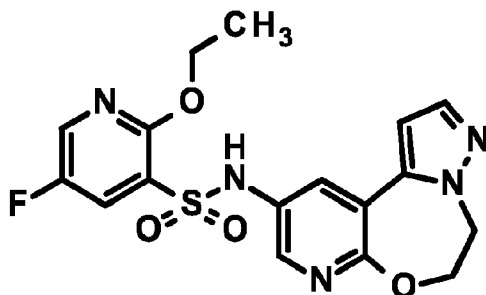
(13c) 5-Cloro-*N*-(5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il)-2-etoxipiridin-3-sulfonamida

25 El compuesto del título (91 mg, rendimiento: 93 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (7c) usando 5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-ilcarbamato de terc-butilo (70,0 mg, 0,23 mmol) obtenido en el ejemplo (7b) y cloruro de 5-cloro-2-etoxipiridin-3-sulfonilo (96,0 mg, 0,37 mmol) obtenido en el ejemplo (13b) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,49 (1H, s a), 8,47 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,96 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,92 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,69 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 4,62-4,61 (2H, m), 4,50-4,49 (2H, m), 4,44 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,25 (3H, t, $J = 7,0$ Hz).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 422 (M+H), 424 (M+2+H).

30 Ejemplo 14: *N*-(5,6-Dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il)-2-etoxi-5-fluoropiridin-3-sulfonamida



(14a) 3-Bromo-2-etoxi-5-fluoropiridina

A una mezcla de 3-bromo-5-fluoro-piridin-2-amina (1,50 g, 7,85 mmol) y fluoruro de hidrógeno y piridina (4 ml, 44 mmol) se le añadió nitrito de sodio a -10 °C en varias porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta que se volvió básica y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras la filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener un producto bruto de 3-bromo-2,5-difluoropiridina (1,00 g). A una solución de un producto bruto de 3-bromo-2,5-difluoropiridina (1,00 g) obtenido en la etapa anterior en etanol (20 ml) se le añadió una solución de etóxido de sodio al 20 % en etanol (2,84 ml, 6,61 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora en un baño de aceite. La mezcla se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0-90/10) para obtener el compuesto del título (1,04 g, rendimiento en 2 etapas: 66 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,02 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 4,07 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,44 (3H, t, $J = 7,0$ Hz).

(14b) Cloruro de 2-etoxi-5-fluoropiridin-3-sulfonilo y 3-(bencilsulfanil)-2-etoxi-5-fluoropiridina

A una mezcla de 3-bromo-2-etoxi-5-fluoropiridina (2,60 g, 11,8 mmol) obtenida en el ejemplo (14a), fenilmetanotiol (1,39 ml, 11,8 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,2702 g, 0,30 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (0,3415 g, 0,59 mmol) en 1,4-dioxano (120 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (4,11 ml, 23,6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 4 horas en un baño de aceite. La mezcla se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, seguida de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0-90/10) para obtener 3-(bencilsulfanil)-2-etoxi-5-fluoropiridina (3,11 g) como una mezcla que contenía materiales desconocidos. A una mezcla de 3-(bencilsulfanil)-2-etoxi-5-fluoropiridina (3,11 g) obtenida en la etapa anterior, ácido acético (0,9 ml, 16 mmol) y agua (0,6 ml, 33 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se le añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (4,65 g, 23,6 mmol) con refrigeración en hielo en varias porciones y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 3 horas. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0-80/20) para obtener el compuesto del título (2,67 g, rendimiento en 2 etapas: 94 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,34 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 8,02 (1H, dd, $J = 6,6, 3,1$ Hz), 4,61 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,49 (3H, t, $J = 7,0$ Hz).

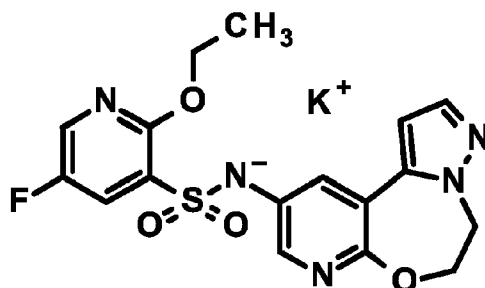
(14c) N-(5,6-Dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-10-il)-2-etoxi-5-fluoropiridin-3-sulfonamida

A una solución de 5,6-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-10-ilcarbamato de *terc*-butilo (70,0 mg, 0,23 mmol) obtenida en el ejemplo (7b) en metanol (10 ml) se le añadió una solución 4,0 mol/l de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5 ml, 20 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 4 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con piridina (0,373 ml, 4,63 mmol), se añadió cloruro de 2-etoxi-5-fluoropiridin-3-sulfonilo (83,2 mg, 0,35 mmol) obtenido en el ejemplo (14b) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en un baño de aceite. Tras enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0-90/10) para obtener el compuesto del título (86 mg, rendimiento: 92 %).

Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 10,49 (1H, s a), 8,43 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 8,17 (1H, dd, $J = 7,4, 3,1$ Hz), 7,96 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,92 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,69 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 4,62-4,60 (2H, m), 4,50-4,48 (2H, m), 4,43 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,25 (3H, t, $J = 7,0$ Hz).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 406 (M+H).

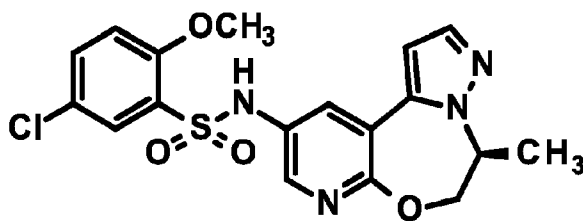
Ejemplo 15: 5,6-Dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-10-il[(2-etoxi-5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]azanida de potasio (sal de potasio del ejemplo 14)



A una suspensión de *N*-(5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*b*][1,4]oxazepin-10-il)-2-etoxi-5-fluoropiridin-3-sulfonamida (66,0 mg, 0,16 mmol) obtenida en el ejemplo (14c) en etanol (5 ml) se le añadió una solución de hidróxido de potasio 0,5 N en etanol (0,325 ml, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (80 mg, rendimiento: cuantitativo).

- 5 Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8,07 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 8,2, 3,1$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,57 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 4,55-4,52 (2H, m), 4,38-4,35 (3H, m), 4,18 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,05 (3H, t, $J = 7,0$ Hz).

Ejemplo 16: 5-Cloro-2-metoxi-*N*-[(5*S*)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*] pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il]bencensulfonamida



10

(16a) Clorhidrato de (2*S*)-2-hidrazinilpropanoato de metilo

15

A una disolución de (2*R*)-2-hidroxipropanoato de metilo (4,14 g, 39,8 mmol) y 2,6-lutidina (10,5 ml, 85,8 mmol) en cloruro de metileno (55 ml) se le añadió anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (7,4 ml, 44,1 mmol) con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 15 minutos. A la mezcla se le añadió una solución de carbazato de *terc*-butilo (5,33 g, 40,3 mmol) con refrigeración en hielo durante 25 minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 4 horas. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se diluyó añadiendo éter (70 ml) y la mezcla se conservó a -20 °C durante 3 días. Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y el sólido precipitado se filtró a través de un lecho corte de Celite 545(R). El filtrado se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 65/35-40/60) para obtener 2-[(2*S*)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il]hidrazincarboxilato de *terc*-butilo (5,96 g) como una mezcla que contenía algunos materiales desconocidos. A una solución de 2-[(2*S*)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il]hidrazincarboxilato de *terc*-butilo (5,96 g) obtenida en la etapa anterior en metanol (100 ml) se le añadió una solución acuosa 1,0 mol/l de hidróxido de sodio (55 ml, 55 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mayor parte del disolvente orgánico se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió éter y se separó la capa acuosa. La capa acuosa se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 2,0 mol/l, seguida de una extracción con un disolvente mixto de cloroformo/isopropanol = 4/1. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener un producto bruto de ácido (2*S*)-2-[2-(*terc*-butoxicarbonil)hidrazinil]propanoico (3,45 g). A una disolución del producto bruto de ácido (2*S*)-2-[2-(*terc*-butoxicarbonil)hidrazinil]propanoico (3,45 g) obtenido en la etapa anterior en metanol (35 ml) se le añadió cloruro de tionilo (2,44 ml, 33,6 mmol) con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,55 g, rendimiento en 3 etapas: 42 %).

35

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,82 (1H, q, $J = 7,3$ Hz), 3,70 (3H, s), 1,26 (3H, d, $J = 7,3$ Hz).

(16b) (5*S*)-10-Bromo-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepina

40

Una mezcla de 1-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)etanona (980 mg, 3,97 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (4,0 ml, 30 mmol) se agitó a 90 °C durante 90 minutos en un baño de aceite. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó añadiendo etanol (13 ml) y agua (6,5 ml), se añadió ácido acético (1,6 ml, 28 mmol) y clorhidrato de (2*S*)-2-hidrazinilpropanoato de metilo (0,859 g, 5,56 mmol) obtenido en el ejemplo (16a) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 horas en un baño de aceite. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se neutralizó añadiendo una solución acuosa 2,0 mol/l de hidróxido de sodio, seguido de una extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener un producto bruto de ácido (2*S*)-2-[5-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il]propanoico (1,39 g) como una mezcla que contenía un isómero posicional. A una disolución del producto bruto de ácido (2*S*)-2-[5-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il]propanoico (1,31 g) obtenido en la etapa anterior en tetrahydrofurano (10 ml) se le añadió una disolución 0,92 mol/l de complejo de borano-tetrahydrofurano en tetrahydrofurano (6,5 ml, 6,0 mmol) con refrigeración en hielo, la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 10 minutos y posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se enfrió en un baño de agua helada, se añadió una solución acuosa 1,0 mol/l de hidróxido de sodio, seguida de una extracción con

50

un disolvente mixto de acetato de etilo/n-hexano = 4/1. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener un producto bruto de (2S)-2-[5-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol (760 mg) como una mezcla que contenía un isómero posicional. A una solución del producto bruto de (2S)-2-[5-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol (760 mg) como una mezcla que contenía isómeros posicionales obtenida en la etapa anterior en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadió carbonato de potasio (829 mg, 6,00 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguida de una extracción con un disolvente mixto de acetato de etilo/n-hexano = 4/1. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (Yamazen Co. Ltd., columna High-flash™ Amino, n-hexano/acetato de etilo = 96/4-66/34) para obtener el compuesto del título (597 mg, rendimiento en 3 etapas: 54 %).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,55 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,66 (1H, d, J = 1,8 Hz), 4,95-4,89 (1H, m), 4,59 (1H, dd, J = 13,1, 4,6 Hz), 4,44-4,43 (1H, m), 1,64 (3H, d, J = 7,3 Hz).

(16c) [(5S)-5-Metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-10-il]carbamato de *tert*-butilo

A una mezcla de (5S)-10-bromo-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepina (590 mg, 2,11 mmol) obtenida en el ejemplo (16b) en tolueno (10 ml), se añadieron a temperatura ambiente carbamato de *tert*-butilo (321 mg, 2,74 mmol), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo (109 mg, 0,11 mmol), 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo (179 mg, 0,42 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (466 mg, 4,84 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a la misma temperatura que la anterior durante 17 horas. La mezcla se diluyó añadiendo acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 61/39-40/60). Al sólido obtenido se le añadió éter diisopropílico, el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter diisopropílico y luego se secó para obtener el compuesto del título (493 mg, rendimiento: 74 %).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,43 (1H, s a), 8,06 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,54 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,71 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,55 (1H, s a), 4,91-4,88 (1H, m), 4,55 (1H, dd, J = 12,8, 4,3 Hz), 4,41 (1H, dd, J = 12,8, 1,2 Hz), 1,64 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,54 (9H, s).

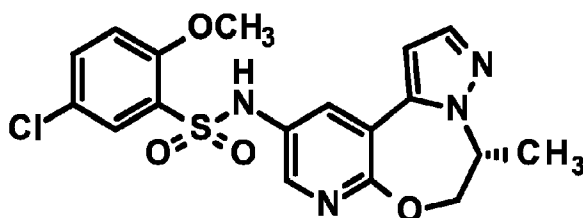
(16d) 5-Cloro-2-metoxi-N-[(5S)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-10-il]bencensulfonamida

El compuesto del título (108 mg, rendimiento: 90 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (7c) usando [(5S)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-10-il]carbamato de *tert*-butilo (90,1 mg, 0,29 mmol) obtenido en el ejemplo (16c) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (72,8 mg, 0,30 mmol) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,29 (1H, s a), 7,95 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,70-7,68 (2H, m), 7,56 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 1,8 Hz), 4,85-4,79 (1H, m), 4,49 (1H, dd, J = 13,1, 4,6 Hz), 4,38 (1H, d a, J = 13,1 Hz), 3,89 (3H, s), 1,44 (3H, d, J = 6,7 Hz).

Espectro MS (ES/APCI⁺): 421 (M+H), 423 (M+2+H).

Ejemplo 17: 5-Cloro-2-metoxi-N-[(5R)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-10-il]bencensulfonamida



(17a) Clorhidrato de(2R)-2-hidrazinilpropanoato de metilo

El compuesto del título (6,82 g, rendimiento en 3 etapas: 92 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (16a) utilizando (2S)-2-hidroxipropanoato (5,00 g, 48,0 mmol) como material de partida.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,82 (1H, q, J = 7,3 Hz), 3,70 (3H, s), 1,26 (3H, d, J = 7,3 Hz).

(17b) (5*R*)-10-bromo-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepina

El compuesto del título (285 mg, rendimiento en 3 etapas: 31 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (16b) usando 1-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)etanona (825 mg, 3,34 mmol) y clorhidrato de (2*R*)-2-hidroxiopropanoato de metilo (672 mg, 4,35 mmol) obtenido en el ejemplo (17b) como materiales de partida.

- 5 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,26 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,66 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,95-4,88 (1H, m), 4,60 (1H, dd, $J = 13,1, 4,6$ Hz), 4,45-4,43 (1H, m), 1,64 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).

(17c) [(5*R*)-5-Metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il]carbamato de *terc*-butilo

- 10 El compuesto del título (290 mg, rendimiento: 91 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (7b) usando (5*R*)-10-bromo-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepina (282 mg, 1,01 mmol) obtenida en el ejemplo (17b) como material de partida.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,43 (1H, s a), 8,05 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,71 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,52 (1H, s a), 4,93-4,86 (1H, m), 4,55 (1H, dd, $J = 12,8, 4,6$ Hz), 4,42 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 1,64 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,54 (9H, s).

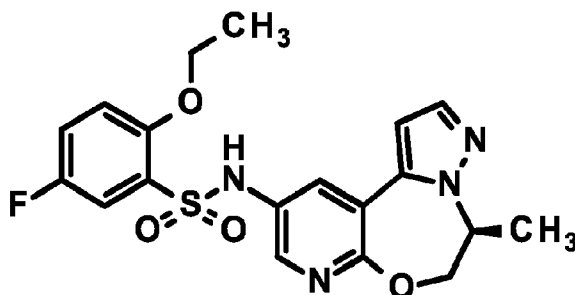
- 15 (17d) 5-Cloro-2-metoxi-*N*-[(5*R*)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il]bencensulfonamida

El compuesto del título (104 mg, rendimiento: 92 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (7c) usando [(5*R*)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il]carbamato de *terc*-butilo (85,1 mg, 0,27 mmol) obtenido en el ejemplo (17c) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (69,2 mg, 0,27 mmol) como materiales de partida.

- 20 Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 10,28 (1H, s a), 7,95 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,75-7,63 (2H, m), 7,56 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,27 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,63 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,85-4,79 (1H, m), 4,49 (1H, dd, $J = 12,8, 4,6$ Hz), 4,38 (1H, dd, $J = 12,8, 1,2$ Hz), 3,89 (3H, s), 1,44 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 421 (M+H), 423 (M+2+H).

- 25 Ejemplo 18) 2-Etoxi-5-fluoro-*N*-[(5*S*)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il]bencensulfonamida

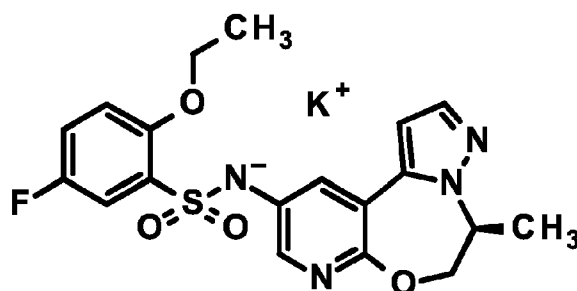


- 30 El compuesto del título (113 mg, rendimiento: 93 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (7c) usando [(5*S*)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il]carbamato de *terc*-butilo (90,9 mg, 0,29 mmol) obtenido en el ejemplo (16c) y cloruro de 5-fluoro-2-etoxibencenosulfonilo (74,2 mg, 0,31 mmol) obtenido en el ejemplo (9a) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 10,14 (1H, s), 7,94 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,60 (1H, dd, $J = 7,9, 3,1$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,50-7,45 (1H, m), 7,25 (1H, dd, $J = 9,2, 3,7$ Hz), 6,61 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz), 4,83-4,81 (1H, m), 4,49 (1H, dd, $J = 13,1, 4,6$ Hz), 4,36 (1H, d a, $J = 13,1$ Hz), 4,17 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,44 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,26 (3H, t, $J = 7,0$ Hz).

- 35 Espectro MS (ES/APCI $^+$): 419 (M+H).

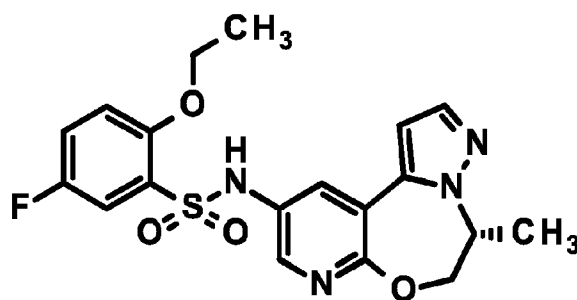
Ejemplo 19: [(2-Etoxi-5-fluorofenil)sulfonyl][(5*S*)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il]azanida de potasio (sal de potasio del ejemplo 18)



A una suspensión de 2-etoxi-5-fluoro-*N*-[(5*S*)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il]bencensulfonamida (34,1 mg, 0,082 mmol) obtenida en el ejemplo 18 en etanol (0,8 ml) se le añadió una solución de hidróxido de potasio 0,5 N en etanol (0,171 ml, 0,086 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener un sólido bruto. Al sólido bruto se le añadió etanol, el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó para obtener el compuesto del título (30,5 mg, rendimiento: 82 %).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7,66 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,51-7,48 (2H, m), 7,11-7,09 (1H, m), 6,96 (1H, dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz), 6,48 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,75-4,72 (1H, m), 4,34 (1H, dd, $J = 13,4, 4,9$ Hz), 4,23-4,20 (1H, m), 3,91 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,44 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,10 (3H, t, $J = 7,0$ Hz).

Ejemplo 20: 2-Etoxi-5-fluoro-*N*-[(5*R*)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il]bencensulfonamida

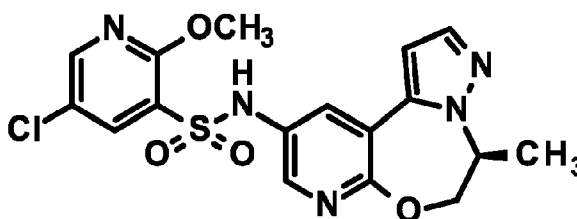


El compuesto del título (110 mg, rendimiento: 91 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (7c) usando [(5*R*)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il]carbamato de *tert*-butilo (91,4 mg, 0,29 mmol) obtenido en el ejemplo (17c) y cloruro de 5-fluoro-2-etoxibencenosulfonilo (72,9 mg, 0,31 mmol) obtenido en el ejemplo (9a) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,14 (1H, s), 7,94 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,60 (1H, dd, $J = 7,9, 3,1$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,52-7,43 (1H, m), 7,25 (1H, dd, $J = 9,5, 4,0$ Hz), 6,60 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,85-4,79 (1H, m), 4,49 (1H, dd, $J = 13,4, 4,3$ Hz), 4,36 (1H, dd, $J = 13,4, 1,2$ Hz), 4,17 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,44 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,26 (3H, t, $J = 7,0$ Hz).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 419 (M+H).

Ejemplo 21: 5-Cloro-2-metoxi-*N*-[(5*S*)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il]piridin-3-sulfonamida

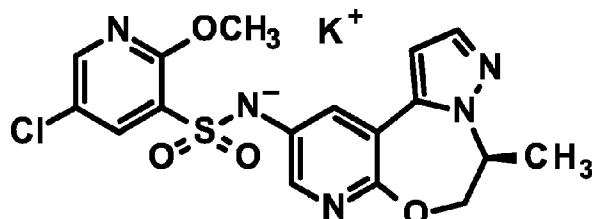


El compuesto del título (104 mg, rendimiento: 86 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (7c) usando [(5*S*)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il]carbamato de *tert*-butilo (91,0 mg, 0,29 mmol) obtenido en el ejemplo (16c) y cloruro de 5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonilo (73,1 mg, 0,30 mmol) obtenido en el ejemplo (12a) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,56 (1H, s a), 8,50 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 6,69 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,89-4,78 (1H, m), 4,50 (1H, dd, $J = 13,4, 4,3$ Hz), 4,39 (1H, d a, $J = 13,4$ Hz), 3,96 (3H, s), 1,45 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 422 (M+H), 424 (M+2+H).

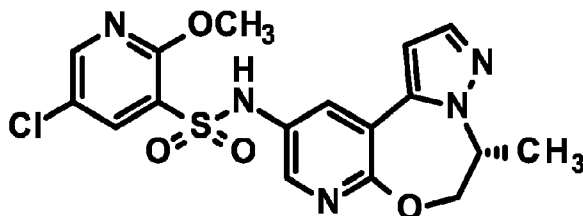
- 5 Ejemplo 22: [(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)sulfonil][(5S)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5- d]pirido[3,2- f][1,4]oxazepin-10-il]azanida de potasio (sal de potasio del ejemplo 21)



- 10 A una suspensión de 5-cloro-2-metoxi-*N*-[(5S)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5- d]pirido[3,2- f][1,4]oxazepin-10-il]piridin-3-sulfonamida (33,8 mg, 0,080 mmol) obtenida en el ejemplo 21 en etanol (0,8 ml) se le añadió una solución de hidróxido de potasio 0,5 N en etanol (0,168 ml, 0,084 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió acetato de etilo y el disolvente se eliminó de nuevo mediante destilación a presión reducida para obtener un sólido bruto. Al sólido bruto se le añadió éter diisopropílico, el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter diisopropílico y se secó para obtener el compuesto del título (34,7 mg, rendimiento: 94 %).

- 15 Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8,17 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,01 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,54 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,76-4,73 (1H, m), 4,36 (1H, dd, $J = 13,1, 4,6$ Hz), 4,25 (1H, dd, $J = 13,1, 1,5$ Hz), 3,76 (3H, s), 1,44 (3H, d, $J = 7,3$ Hz).

Ejemplo 23: 5-Cloro-2-metoxi-*N*-[(5R)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5- d]pirido[3,2- f][1,4]oxazepin-10-il]piridin-3-sulfonamida

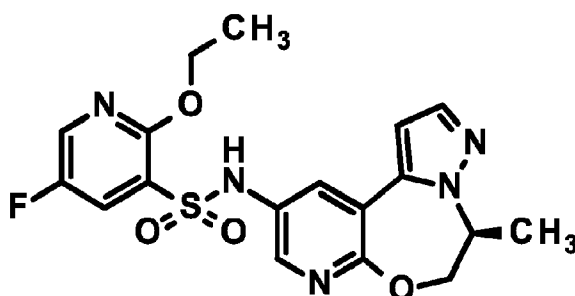


- 20 El compuesto del título (107 mg, rendimiento: 86 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (7c) usando [(5R)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5- d]pirido[3,2- f][1,4]oxazepin-10-il]carbamato de *tert*-butilo (93,0 mg, 0,29 mmol) obtenido en el ejemplo (17c) y cloruro de 5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonilo (65,5 mg, 0,27 mmol) obtenido en el ejemplo (12a) como materiales de partida.

- 25 Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,56 (1H, s a), 8,50 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 6,69 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,87-4,78 (1H, m), 4,51 (1H, dd, $J = 13,4, 4,3$ Hz), 4,39 (1H, dd, $J = 13,4, 1,2$ Hz), 3,96 (3H, s), 1,45 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 422 (M+H), 424 (M+2+H).

- 30 Ejemplo 24: 2-Etoxi-5-fluoro-*N*-[(5S)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5- d]pirido[3,2- f][1,4]oxazepin-10-il]piridin-3-sulfonamida

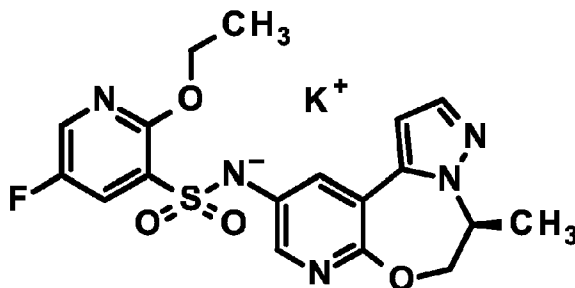


A una disolución de [(5S)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-10-il]carbamato de *terc*-butilo (92,1 mg, 0,29 mmol) obtenida en el ejemplo (16c) en metanol (1 ml) se le añadió una disolución 4,0 mol/l de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml, 8 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con piridina (1,0 ml, 12 mmol), se añadió cloruro de 2-etoxi-5-fluoropiridin-3-sulfonilo (83,7 mg, 0,35 mmol) obtenido en el ejemplo (14b) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 minutos en un baño de aceite. Tras enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (cloruro de metileno/metanol = 99/1-91/9, y Yamazen Co. Ltd., columna High-flash™ Amino, cloruro de metileno/metanol = 95/5-88/12). Al sólido obtenido se le añadió éter diisopropílico, el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter diisopropílico y luego se secó para obtener el compuesto del título (87,1 mg, rendimiento: 71 %).

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,48 (1H, s a), 8,43 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 7,3, 3,1 Hz), 7,98 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,56 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,66 (1H, d, J = 1,8 Hz), 4,88-4,79 (1H, m), 4,50 (1H, dd, J = 12,8, 4,3 Hz), 4,44-4,36 (3H, m), 1,45 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz).

Espectro MS (ES/APCI⁺): 420 (M+H).

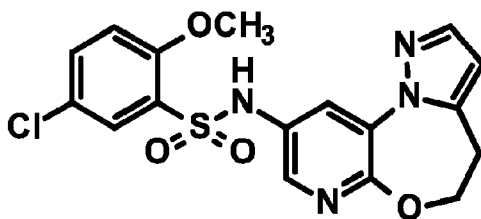
Ejemplo 25: [(2-Etoxi-5-fluoropiridin-3-il)sulfonil][(5S)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-10-il]azanida de potasio (sal de potasio del ejemplo 24)



A una suspensión de 2-etoxi-5-fluoro-N-[(5S)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-10-il]piridin-3-sulfonamida (33,7 mg, 0,080 mmol) obtenida en el ejemplo 24 en etanol (0,8 ml) se le añadió una solución de hidróxido de potasio 0,5 N en etanol (0,169 ml, 0,084 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 2 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió acetato de etilo y el disolvente se eliminó de nuevo mediante destilación a presión reducida para obtener un sólido bruto. Al sólido bruto se le añadió éter diisopropílico, el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter diisopropílico y se secó para obtener el compuesto del título (40,3 mg, rendimiento: cuantitativo).

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,07 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 7,9, 3,9 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,64 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,49 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,54 (1H, d, J = 1,8 Hz), 4,77-4,73 (1H, m), 4,36 (1H, dd, J = 13,1, 4,6 Hz), 4,25-4,15 (3H, m), 1,44 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,0 Hz).

Ejemplo 26: 5-Cloro-N-(4,5-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[2,3-b][1,4]oxazepin-9-il)-2-metoxibencensulfonamida



(26a) 3-[[*terc*-butil(difenil)silil]oxi]-N-metoxi-N-metilpropanamida

A una solución de 3-hidroxipropanoato de metilo (1,50 g, 14,4 mmol) en cloruro de metileno (70 ml) se le añadió imidazol (1,96 g, 28,8 mmol) y *terc*-butildifenilclorosilano (4,36 g, 15,8 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 5 días. La mezcla se diluyó añadiendo agua y, a continuación, se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0-40/60) para obtener 3-[[*terc*-butil(difenil)silil]oxi]propanoato de metilo (5,54 g). A una solución de 3-[[*terc*-butil(difenil)silil]oxi]propanoato de metilo (5,54 g) obtenida en la etapa anterior en metanol (200 ml) se le añadió una solución acuosa 1,0 mol/l de hidróxido de sodio (40 ml, 40 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 4 horas. La mezcla se diluyó añadiendo cloruro de amonio acuoso saturado con refrigeración en hielo y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución

acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0-40/60) para obtener ácido 3-[[*terc*-butil(difenil)silil]oxi]propanoico (5,81 g). A una solución de ácido 3-[[*terc*-butil(difenil)silil]oxi]propanoico (5,81 g) obtenida en la etapa anterior en cloruro de metileno (100 ml) se le añadió N,N'-carbonildiimidazol (3,01 g, 18,6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 1 hora. Posteriormente, se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,81 g, 18,6 mmol) y trietilamina (2,94 ml, 21,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla se diluyó mediante la adición de agua, seguida de una extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0-35/65) para obtener el compuesto del título (4,80 g, rendimiento en 3 etapas: 73 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,69-7,67 (4H, m), 7,44-7,36 (6H, m), 4,00 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,66 (3H, s), 3,18 (3H, s), 2,71-2,70 (2H, m), 1,04 (9H, s).

(26b) (4E)-3,11,11-Trimetil-10,10-difenil-2,9-dioxa-3-aza-10-siladodec-4-en-6-ona

A la 3-[[*terc*-butil(difenil)silil]oxi]-N-metoxi-N-metilpropanamida (1,50 g, 4,04 mmol) obtenida en el ejemplo (26a) se le añadió una solución 0,5 mol/l de bromuro de etilmagnesio en tetrahidrofurano (10,1 ml, 5,05 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 40 minutos en un baño de aceite. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se agitó a 50 °C durante 40 minutos más en un baño de aceite. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0-40/60) para obtener el compuesto del título (1,48 g, rendimiento: 92 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,69-7,66 (4H, m), 7,44-7,33 (7H, m), 5,48 (1H, d, $J = 12,9$ Hz), 3,98 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 3,64 (3H, s), 3,10 (3H, s), 2,65 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,03 (9H, s).

(26c) Clorhidrato de 5-bromo-2-cloro-3-hidrazinilpiridina

A una mezcla de 5-bromo-2-cloro-piridin-3-amina (1,50 g, 7,23 mmol) en ácido clorhídrico al 35 % (10 ml) se le añadió una solución de nitrito de sodio (500,1 mg, 7,23 mmol) en agua (5 ml) con refrigeración en hielo. Posteriormente, la mezcla se añadió a una solución de cloruro de estaño(II) dihidratado (3,26 g, 14,5 mmol) en ácido clorhídrico al 35 % (4 ml) con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con ácido clorhídrico al 35 % y luego se secó para obtener el compuesto del título (1,465 g, rendimiento: 78 %).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 10,07 (3H, s a), 8,63 (1H, s a), 8,12-8,11 (1H, m), 7,73-7,72 (1H, m).

(26d) 9-Bromo-4,5-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[2,3-b][1,4]oxazepina

A una disolución de (4E)-3,11,11-trimetil-10,10-difenil-2,9-dioxa-3-aza-10-siladodec-4-en-6-ona (507 mg, 1,28 mmol) obtenida en el ejemplo (26b) en metanol (1,5 ml) se le añadió clorhidrato de 5-bromo-2-cloro-3-hidrazinilpiridina (396,5 mg, 1,53 mmol) obtenido en el ejemplo (26c) con refrigeración en hielo y la mezcla se calentó en un baño de aceite hasta el reflujo. A continuación, se añadió una solución de carbonato de sodio (257,9 mg, 2,42 mmol) en agua (10 ml) y la mezcla se agitó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, seguida de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0-60/40) para obtener 5-bromo-3-[5-(2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oxi]etil)-1H-pirazol-1-il]-2-cloropiridina (390 mg). A una solución de 5-bromo-3-[5-(2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oxi]etil)-1H-pirazol-1-il]-2-cloropiridina (390 mg) obtenida en la etapa anterior en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió una solución 1,0 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1,08 ml, 1,08 mmol) con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas.

La mezcla se diluyó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguida de una extracción con un disolvente mixto de cloroformo/isopropanol = 3/1. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0-50/50) para obtener el compuesto del título (60 mg, rendimiento en 2 etapas: 18 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,75 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,27 (1H, s a), 4,56 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,31 (2H, t, $J = 5,4$ Hz).

(26e) 4,5-Dihidropirazolo[1,5-d]pirido[2,3-b][1,4]oxazepin-9-ilcarbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título (54 mg, rendimiento: 79 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (7b) usando 9-bromo-4,5-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[2,3-b][1,4]oxazepina (60,0 mg, 0,22 mmol) obtenida en el ejemplo (26d) como material de partida.

5 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,66 (1H, s a), 8,17 (1H, d a, $J = 2,7$ Hz), 7,65 (1H, d a, $J = 1,6$ Hz), 6,59 (1H, s a), 6,25-6,25 (1H, m), 4,55 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 3,25 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 1,53 (9H, s).

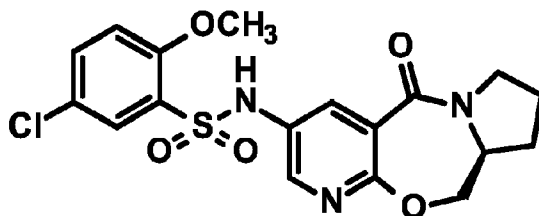
(26f) 5-Cloro-*N*-(4,5-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[2,3-b][1,4]oxazepin-9-il)-2-metoxibencensulfonamida

10 El compuesto del título (51 mg, rendimiento: 70 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (7c) usando 4,5-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[2,3-b][1,4]oxazepin-9-ilcarbamato de *tert*-butilo (54,0 mg, 0,18 mmol) obtenido en el ejemplo (26e) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (47,5 mg, 0,20 mmol) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 10,46 (1H, s a), 8,28 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,71-7,66 (2H, m), 7,25 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,38-6,37 (1H, m), 4,43 (2H, t, $J = 5,3$ Hz), 3,89 (3H, s), 3,22 (2H, t, $J = 5,3$ Hz).

Espectro MS (ES/APCI^+): 407 ($\text{M}+\text{H}$), 409 ($\text{M}+2+\text{H}$).

15 Ejemplo 27: 5-Cloro-2-metoxi-*N*-[(9a*S*)-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]bencensulfonamida



(27a) (2-Cloro-5-nitropiridin-3-il)[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metanona

20 A una suspensión de ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (300 mg, 1,48 mmol) y cloruro de oxalilo (0,17 ml, 2,0 mmol) en cloruro de metileno (8 ml) se le añadió *N,N*-dimetilformamida (0,05 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para preparar un producto bruto de cloruro de 2-cloro-5-nitropiridin-3-carbonilo. A una solución de (2*S*)-pirrolidin-2-ilmetanol (0,145 ml, 1,49 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,5 ml, 3 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió una solución del producto bruto de cloruro de 2-cloro-5-nitropiridin-3-carbonilo en tetrahidrofurano (4 ml) con refrigeración en hielo y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se diluyó añadiendo acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0-0/100) para obtener el compuesto del título (338 mg, rendimiento: 80 %).

30 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9,27-9,22 (1H, m), 8,54-8,52 (1H, m), 4,41-4,39 (1H, m), 3,91-3,78 (2H, m), 3,42-3,25 (2H, m), 2,25-2,19 (1H, m), 2,09-1,78 (4H, m).

(27b) (9a*S*)-3-Nitro-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona

35 A una solución de (2-cloro-5-nitropiridin-3-il)[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metanona (338 mg, 1,18 mmol) obtenida en el ejemplo (27a) en tetrahidrofurano (60 ml) se le añadió hidruro de sodio (contenido aproximado del 63 %, 102 mg, 2,68 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 24 horas. Se añadió hidruro de sodio adicional (contenido aproximado del 63 %, 101 mg, 2,65 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 24 horas más. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de agua helada, se añadió a la misma una solución acuosa 2,0 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de una extracción con acetato de etilo.

40 La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0-0/100) para obtener el compuesto del título (180 mg, rendimiento: 61 %).

45 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9,48 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 9,21 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 4,76 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 4,25 (1H, dd, $J = 12,8, 7,9$ Hz), 4,11-4,05 (1H, m), 3,89-3,84 (1H, m), 3,78-3,75 (1H, m), 2,39-2,32 (1H, m), 2,12-2,05 (1H, m), 2,00-1,88 (1H, m), 1,80-1,70 (1H, m).

(27c) (9a*S*)-3-Amino-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona

A una mezcla de (9a*S*)-3-nitro-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona (180 mg, 0,72 mmol) obtenida en el ejemplo (27b) en tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (3 ml) se le añadió cloruro de níquel(II) hexahidratado (358 mg, 1,51 mmol). Posteriormente, la mezcla se enfrió en un baño de agua helada. Se añadió borohidruro de sodio (107 mg, 2,83 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La mezcla de reacción se diluyó añadiendo acetona y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se añadió más Celite 545(R) (aproximadamente 0,7 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y tetrahidrofurano, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0-80/20) para obtener el compuesto del título (140 mg, rendimiento: 89 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,88-7,87 (2H, m), 4,55-4,52 (1H, m), 4,05-3,98 (2H, m), 3,77-3,73 (2H, m), 3,60 (2H, s a), 2,24-2,20 (1H, m), 2,04-1,88 (2H, m), 1,73-1,64 (1H, m).

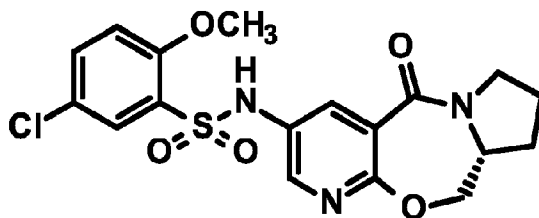
(27d) 5-Cloro-2-metoxi-*N*-[(9a*S*)-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]bencensulfonamida

A una mezcla de (9a*S*)-3-amino-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*b*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona (140 mg, 0,64 mmol) obtenida en el ejemplo (27c) y piridina (3 ml, 37 mmol) se le añadió cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (170 mg, 0,70 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0-80/20). Al sólido obtenido se le añadió éter diisopropílico, el sólido precipitado se recogió por filtración y después se secó para obtener el compuesto del título (172 mg, rendimiento: 63 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,32 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz), 7,03 (1H, s a), 7,00 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,60 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), 4,04-3,98 (5H, m), 3,80-3,66 (2H, m), 2,29-2,23 (1H, m), 2,06-1,84 (2H, m), 1,70-1,65 (1H, m).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 424 (M+H), 426 (M+2+H).

Ejemplo 28: 5-Cloro-2-metoxi-*N*-[(9a*R*)-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]bencensulfonamida

(28a) (2-Cloro-5-nitropiridin-3-il)[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metanona

El compuesto del título (594 mg, rendimiento: 71 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (27a) utilizando ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (500 mg, 2,49 mmol) y (2*R*)-pirrolidin-2-ilmetanol (0,258 mg, 2,55 mmol) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9,27-9,22 (1H, m), 8,54-8,52 (1H, m), 4,41-4,39 (1H, m), 3,91-3,78 (2H, m), 3,42-3,25 (2H, m), 2,25-2,19 (1H, m), 2,09-1,78 (4H, m).

(28b) (9a*R*)-3-Nitro-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona

A una disolución de (2-cloro-5-nitropiridin-3-il)[(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metanona (594 mg, 2,08 mmol) obtenida en el ejemplo (28a) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió una disolución aproximadamente 1,9 mol/l de bis(trimetilsilil)amida de sodio en tetrahidrofurano (1,6 ml, 3,0 mmol) con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla se diluyó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, seguida de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0-20/80) para obtener el compuesto del título (385 mg, rendimiento: 52 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9,48 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 9,21 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 4,76 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 4,25 (1H, dd, $J = 12,8, 7,9$ Hz), 4,11-4,05 (1H, m), 3,89-3,84 (1H, m), 3,78-3,75 (1H, m), 2,39-2,32 (1H, m), 2,12-2,05 (1H, m), 2,00-1,88 (1H, m), 1,80-1,70 (1H, m).

(28c) (9a*R*)-3-Amino-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona

El compuesto del título (341 mg, rendimiento: cuantitativo) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (27c) usando (9a*R*)-3-nitro-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona (385 mg, 1,54 mmol) obtenida en el ejemplo (28b) como material de partida.

- 5 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,88-7,87 (2H, m), 4,55-4,52 (1H, m), 4,05-3,98 (2H, m), 3,77-3,73 (2H, m), 3,60 (2H, s a), 2,24-2,20 (1H, m), 2,04-1,88 (2H, m), 1,73-1,64 (1H, m).

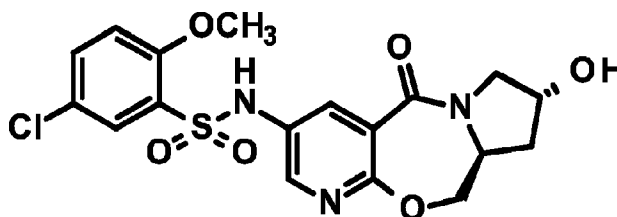
(28d) 5-Cloro-2-metoxi-*N*-[(9a*R*)-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]bencensulfonamida

- 10 El compuesto del título (178 mg, rendimiento: 58 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (27d) usando (9a*R*)-3-amino-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona (165 mg, 0,75 mmol) obtenida en el ejemplo (28c) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (60,8 mg, 0,25 mmol) como materiales de partida.

- 15 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,32 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz), 7,03 (1H, s a), 7,00 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,60 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), 4,04-3,98 (5H, m), 3,80-3,66 (2H, m), 2,29-2,23 (1H, m), 2,06-1,84 (2H, m), 1,70-1,65 (1H, m).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 424 (M+H), 426 (M+2+H).

Ejemplo 29: 5-Cloro-*N*-[(8*R*,9a*S*)-8-hidroxi-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-metoxibencensulfonamida



- 20 (29a) (2-Cloro-5-nitropiridin-3-il)[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metanona

El compuesto del título (540 mg, rendimiento: 77 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (27a) usando ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (470 mg, 2,32 mmol) y (3*R*,5*S*)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol (0,354 mg, 2,30 mmol) como materiales de partida.

- 25 Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 9,28 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 8,79-8,74 (1H, m), 5,00-4,24 (4H, m), 3,79-2,96 (4H, m), 2,08-1,97 (2H, m).

(29b) (8*R*,9a*S*)-8-Hidroxi-3-nitro-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*b*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona

El compuesto del título (182 mg, rendimiento: 78 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (28b) usando (2-cloro-5-nitropiridin-3-il)[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metanona (265 mg, 0,88 mmol) obtenida en el ejemplo (29a) como material de partida.

- 30 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9,51 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 9,23 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,80 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 4,63 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 4,47-4,40 (1H, m), 4,27-4,24 (1H, m), 3,95 (1H, dd, $J = 13,7, 3,6$ Hz), 3,83 (1H, dd, $J = 13,7, 2,1$ Hz), 2,37-2,33 (1H, m), 1,90-1,81 (2H, m).

(29c) (8*R*,9a*S*)-3-Amino-8-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona

- 35 El compuesto del título (134 mg, rendimiento: 84 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (27c) usando (8*R*,9a*S*)-8-hidroxi-3-nitro-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona (180 mg, 0,68 mmol) obtenida en el ejemplo (29b) como material de partida.

Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,84 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 4,55 (1H, dd, $J = 11,5, 1,8$ Hz), 4,44 (1H, s a), 4,21-4,08 (2H, m), 3,77-3,73 (2H, m), 2,22-2,19 (1H, m), 1,91-1,85 (1H, m).

- 40 (29d) 5-Cloro-*N*-[(8*R*,9a*S*)-8-hidroxi-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-metoxibencensulfonamida

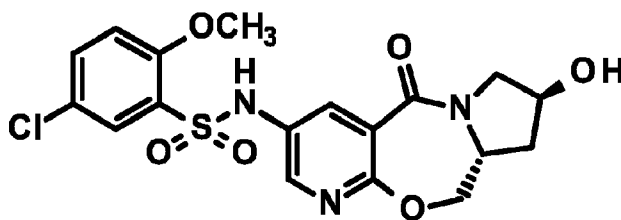
El compuesto del título (96 mg, rendimiento: 78 %) se obtuvo por producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo (27d) usando (8*R*,9a*S*)-3-amino-8-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-

c)[1,4]oxazepin-5-ona (66 mg, 0,28 mmol) obtenida en el ejemplo (29c) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (77 mg, 0,32 mmol) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,28 (1H, s a), 8,23 (1H, s a), 8,08 (1H, s a), 7,64 (2H, s a), 7,25 (1H, s a), 5,07 (1H, s a), 4,53-4,52 (1H, m), 4,26 (1H, s a), 4,13-4,05 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,64-3,46 (2H, m), 2,04 (1H, s a), 1,72 (1H, s a).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 440 (M+H), 442 (M+2+H).

Ejemplo 30: 5-Cloro-*N*-[*(8S,9aR)*-8-hidroxi-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-metoxibencenosulfonamida



(30a) (2-Cloro-5-nitropiridin-3-il)[*(2R,4S)*-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metanona

A una suspensión de ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (280 mg, 1,38 mmol) y cloruro de oxalilo (0,154 ml, 1,80 mmol) en cloruro de metileno (8 ml) se le añadió *N,N*-dimetilformamida (0,05 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para preparar un producto bruto de cloruro de 2-cloro-5-nitropiridin-3-carbonilo. A una mezcla de (*3S,5R*)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol (212 mg, 1,38 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1 ml, 5,9 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió una solución del producto bruto de cloruro de 2-cloro-5-nitropiridin-3-carbonilo en tetrahidrofurano (4 ml) con refrigeración en hielo y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 80 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0-85/15) para obtener el compuesto del título (243 mg, rendimiento: 80 %).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9,28 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 8,79-8,74 (1H, m), 5,00-4,24 (4H, m), 3,79-2,96 (4H, m), 2,08-1,97 (2H, m).

(30b) (*8S,9aR*)-8-hidroxi-3-nitro-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona

Se diluyó una disolución 1,09 mol/l de bis(trimetilsilil)amida de sodio en tetrahidrofurano (1,7 mmol, 1,9 mmol) con tetrahidrofurano (50 ml), se añadió una disolución de (2-cloro-5-nitropiridin-3-il)[*(2R,4S)*-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metanona (243 mg, 0,80 mmol) obtenida en el ejemplo (30a) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. La mezcla se diluyó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, seguida de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0-85/15) para obtener el compuesto del título (77,4 mg, rendimiento: 36 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9,51 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 9,23 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,80 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 4,63 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 4,47-4,40 (1H, m), 4,27-4,24 (1H, m), 3,95 (1H, dd, $J = 13,7, 3,6$ Hz), 3,83 (1H, dd, $J = 13,7, 2,1$ Hz), 2,37-2,33 (1H, m), 1,90-1,81 (2H, m).

(30c) (*8S,9aR*)-3-amino-8-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona

Una mezcla de (*8S,9aR*)-8-hidroxi-3-nitro-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona (77,4 mg, 0,29 mmol) obtenida en el ejemplo (30b) y paladio al 10 % sobre carbono (contenido de agua: 54,6 %, 20 mg) en metanol (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas a presión normal en una atmósfera de hidrógeno. El hidrógeno del recipiente de reacción se substituyó por nitrógeno y, a continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite 545(R). El disolvente en el filtrado se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (64,2 mg, rendimiento: 94 %).

Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,84 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 4,55 (1H, dd, $J = 11,5, 1,8$ Hz), 4,44 (1H, s a), 4,21-4,08 (2H, m), 3,77-3,73 (2H, m), 2,22-2,19 (1H, m), 1,91-1,85 (1H, m).

(30d) 5-Cloro-*N*-[*(8S,9aR)*-8-hidroxi-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-metoxibencenosulfonamida

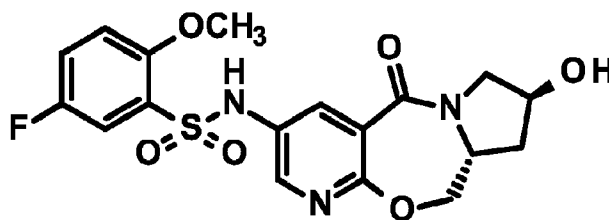
El compuesto del título (83,7 mg, rendimiento: 70 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (27d) usando (*8S,9aR*)-3-amino-8-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-

5-ona (64,2 mg, 0,27 mmol) obtenida en el ejemplo (30c) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (70,5 mg, 0,29 mmol) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,28 (1H, s a), 8,23 (1H, s a), 8,08 (1H, s a), 7,64 (2H, s a), 7,25 (1H, s a), 5,07 (1H, s a), 4,53-4,52 (1H, m), 4,26 (1H, s a), 4,13-4,05 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,64-3,46 (2H, m), 2,04 (1H, s a), 1,72 (1H, s a).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 440 (M+H), 442 (M+2+H).

Ejemplo 31: 5-Fluoro-*N*-[(8*S*,9*aR*)-8-hidroxi-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-metoxibencenosulfonamida

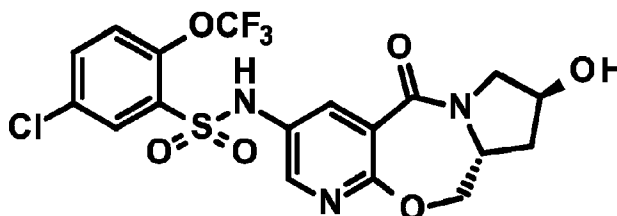


El compuesto del título (211 mg, rendimiento: 65 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (27d) usando (8*S*,9*aR*)-3-amino-8-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona (180 mg, 0,76 mmol) obtenida en el ejemplo (30c) y cloruro de 5-fluoro-2-metoxibencenosulfonilo (190 mg, 0,85 mmol) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,25 (1H, s a), 8,23 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,51-7,46 (2H, m), 7,26-7,24 (1H, m), 5,06 (1H, s a), 4,52 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), 4,25 (1H, s a), 4,09-4,04 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,63 (1H, dd, $J = 13,1, 6,5$ Hz), 3,45 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 2,05 (1H, dd, $J = 13,1, 5,8$ Hz), 1,75-1,68 (1H, m).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 424 (M+H).

Ejemplo 32: 5-Cloro-*N*-[(8*S*,9*aR*)-8-hidroxi-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida



(32a) Cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo

A una suspensión de 5-cloro-2-(trifluorometoxi)anilina (5,00 g, 23,6 mmol) y disulfuro de dibencilo (4,66 g, 18,9 mmol) en acetonitrilo (75 ml) se le añadió lentamente nitrito de isoamilo (3,46 ml, 26,0 mmol) a 60 °C en un baño de aceite y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0-95/5) para preparar 2-(bencilsulfanil)-4-clorofenil trifluorometil éter (3,86 g, rendimiento: 51 %). A una mezcla de 2-(bencilsulfanil)-4-clorofenil trifluorometil éter (4,84 g, 15,2 mmol) obtenida en la etapa anterior, ácido acético (4,5 ml) y agua (3 ml) en acetonitrilo (120 ml) se le añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (5,98 g, 30,4 mmol) con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 3 horas. La mezcla se diluyó añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (hexano/acetato de etilo = 100/0-85/15) para obtener el compuesto del título (3,64 g, rendimiento: 81 %). Espectro de RMN de ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 8,09 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,75 (1H, dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz), 7,50-7,47 (1H, m).

(32b) 5-Cloro-*N*-[(8*S*,9*aR*)-8-hidroxi-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida

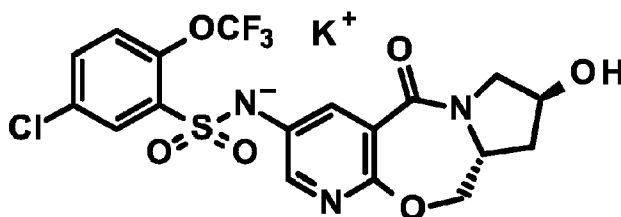
A una mezcla de (8*S*,9*aR*)-3-amino-8-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona (562 mg, 2,39 mmol) obtenida en el ejemplo (30c) y piridina (3,86 ml, 47,8 mmol) se le añadió cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo (740 mg, 2,51 mmol) obtenido en el ejemplo (32a) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en un baño de aceite. Tras enfriar, se añadió más cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo

(141 mg, 0,48 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas más en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0-90/10). Al sólido obtenido se le añadió etanol, el sólido precipitado se recogió por filtración y después se secó para obtener el compuesto del título (844 mg, rendimiento: 72 %).

- 5 Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,78 (1H, s a), 8,20 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,90-7,88 (2H, m), 7,64-7,61 (1H, m), 5,08 (1H, s a), 4,56 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 4,26 (1H, s a), 4,14-4,06 (2H, m), 3,65 (1H, dd, $J = 12,9$, 3,9 Hz), 3,45 (2H, d, $J = 12,9$ Hz), 2,07 (1H, dd, $J = 12,9$, 6,6 Hz), 1,77-1,70 (1H, m).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 494 (M+H), 496 (M+2+H).

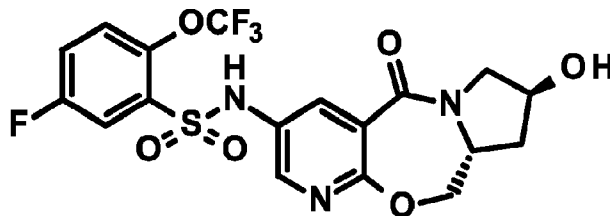
- 10 Ejemplo 33: {[5-Cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}[(8S,9aR)-8-hidroxi-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-3-il]azanida de potasio (sal de potasio del ejemplo 32)



- 15 A una suspensión de 5-cloro-N-[(8S,9aR)-8-hidroxi-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-3-il]-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida (26,8 mg, 0,054 mmol) obtenida en el ejemplo (32b) en etanol (0,5 ml) se le añadió una solución 0,5 mol/l de hidróxido de potasio en etanol (0,119 ml, 0,060 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, se añadió éter diisopropílico, el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (27,2 mg, rendimiento: 94 %).

- 20 Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7,79-7,78 (2H, m), 7,74 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,51 (1H, dd, $J = 8,6$, 2,7 Hz), 7,34 (1H, dd, $J = 8,6$, 1,2 Hz), 5,03 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 4,38 (1H, dd, $J = 9,4$ Hz), 4,25 (1H, s a), 3,96-3,95 (2H, m), 3,60-3,57 (1H, m), 3,48 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 2,03-1,99 (1H, m), 1,74-1,67 (1H, m).

Ejemplo 34: 5-Fluoro-N-[(8S,9aR)-8-hidroxi-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-3-il]-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida



(34a) Cloruro de 5-fluoro-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo

- 25 El compuesto del título (0,82 g, rendimiento en 2 etapas: 29 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (32a) usando 5-fluoro-2-(trifluorometoxi)anilina (2,00 g, 10,3 mmol). Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,84 (1H, dd, $J = 6,8$, 2,9 Hz), 7,56-7,47 (2H, m).

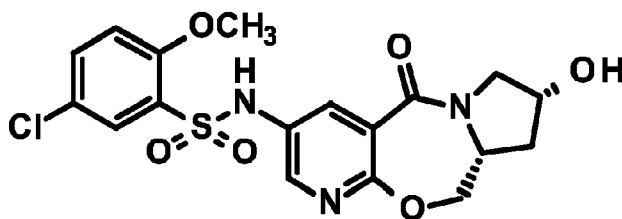
(34b) 5-Fluoro-N-[(8S,9aR)-8-hidroxi-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-3-il]-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida

- 30 El compuesto del título (81 mg, rendimiento: 67 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (27d) usando (8S,9aR)-3-amino-8-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5-ona (60 mg, 0,26 mmol) obtenida en el ejemplo (30c) y cloruro de 5-fluoro-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo (78 mg, 0,28 mmol) obtenido en el ejemplo (34a) como materiales de partida.

- 35 Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,75 (1H, s a), 8,20 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,74-7,73 (1H, m), 7,67-7,66 (2H, m), 5,06 (1H, d, $J = 3,4$ Hz), 4,56 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 4,26 (1H, d, $J = 3,4$ Hz), 4,13 (1H, dd, $J = 12,0$, 8,1 Hz), 4,08-4,05 (1H, m), 3,64 (1H, dd, $J = 12,7$, 3,9 Hz), 3,45 (1H, dd, $J = 12,7$, 1,5 Hz), 2,08-2,05 (1H, m), 1,75-1,72 (1H, m).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 478 (M+H).

- 40 Ejemplo 35: 5-Cloro-N-[(8R,9aR)-8-hidroxi-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-3-il]-2-metoxibencensulfonamida



(35a) (2*R*,4*R*)-4-Hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una disolución de (4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-D-prolina (820 mg, 3,55 mmol) y trietilamina (0,516 ml, 3,72 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió cloroformiato de isobutilo (0,489 ml, 3,72 mmol) con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 30 minutos. La materia insoluble se retiró mediante filtración y el residuo se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado y el lavado se reunieron, se añadió borohidruro de sodio (268 mg, 7,09 mmol) con refrigeración en hielo, seguido de la adición de agua (3 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con adición de agua y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0-0/100) para obtener el compuesto del título (725 mg, rendimiento: 94 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4,42-3,95 (4H, m), 3,59-3,47 (4H, m), 2,38-2,35 (1H, m), 1,94-1,83 (1H, m), 1,47 (9H, s).

(35b) Clorhidrato de (3*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol

A una solución de (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (725 mg, 3,34 mmol) obtenida en el ejemplo (35a) en metanol (18 ml) se le añadió una solución 4,0 mol/l de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (12 ml, 48 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener un producto bruto del compuesto del título (513 mg, rendimiento: cuantitativo).

Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 4,52-4,51 (1H, m), 3,84-3,70 (3H, m), 3,24-3,23 (2H, m), 2,37-2,30 (1H, m), 1,74-1,68 (1H, m).

(35c) (2-Cloro-5-nitropiridin-3-il)[(2*R*,4*R*)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metanona

A una suspensión de ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (676 mg, 3,34 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,358 ml, 4,17 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,128 ml, 0,128 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para preparar un producto bruto de cloruro de 2-cloro-5-nitropiridin-3-carbonilo. A una mezcla de clorhidrato de (3*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol (513 mg, 3,34 mmol) obtenido en el ejemplo (35b) y N,N-diisopropiletilamina (2,91 ml, 16,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se le añadió una disolución del producto bruto de cloruro de 2-cloro-5-nitropiridin-3-carbonilo en N,N-dimetilformamida (5 ml) con refrigeración en hielo y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0-90/10) para obtener el compuesto del título (966 mg, rendimiento: 96 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9,25-9,24 (1H, m), 8,59 (1H, s a), 5,27 (1H, s a), 4,76-4,33 (4H, m), 4,06-3,30 (3H, m), 2,53-2,48 (1H, m), 2,07-2,01 (1H, m).

(35d) (8*R*,9*aR*)-8-Hidroxi-3-nitro-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona

A una solución de (2-cloro-5-nitropiridin-3-il)[(2*R*,4*R*)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metanona (966 mg, 3,20 mmol) obtenida en el ejemplo (35c) en N,N-dimetilformamida (160 ml) se le añadió carbonato de potasio (1,33 g, 9,61 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 días. La materia insoluble se retiró mediante filtración y el residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado y los lavados se reunieron, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0-85/15) para obtener el compuesto del título (626 mg, rendimiento: 74 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9,38 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 9,23 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 4,73-4,68 (2H, m), 4,59-4,57 (1H, m), 4,16-4,12 (2H, m), 3,74 (1H, dd, $J = 13,3, 4,3$ Hz), 2,62-2,55 (1H, m), 2,04-2,01 (2H, m).

(35e) (8*R*,9*aR*)-3-Amino-8-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona

Una mezcla de (8*R*,9*aR*)-8-hidroxi-3-nitro-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona (243 mg, 0,92 mmol) obtenida en el ejemplo (35d) y paladio al 10 % sobre carbono (contenido de agua: 54,6 %, 100

mg) en metanol (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas a presión normal en una atmósfera de hidrógeno. El hidrógeno del recipiente de reacción se sustituyó por nitrógeno y, a continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite 545(R). El disolvente en el filtrado se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (208 mg, rendimiento: 97 %).

- 5 Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,79 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 4,55-4,53 (1H, m), 4,47-4,45 (1H, m), 4,41 (1H, dd, $J = 11,0, 3,1$ Hz), 4,08-4,01 (1H, m), 3,79-3,75 (1H, m), 3,70 (1H, dd, $J = 12,9, 4,7$ Hz), 2,43-2,36 (1H, m), 1,85-1,80 (1H, m).

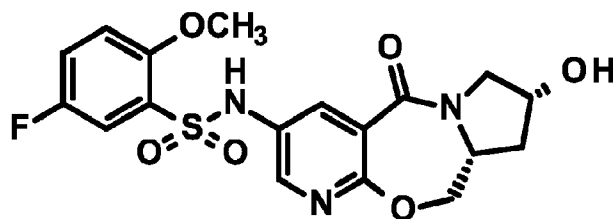
(35f) 5-Cloro-*N*-[(8*R*,9*aR*)-8-hidroxi-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-metoxibencensulfonamida

- 10 El compuesto del título (165 mg, rendimiento: 74 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (27d) usando (8*R*,9*aR*)-3-amino-8-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona (120 mg, 0,51 mmol) obtenida en el ejemplo (35e) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (135 mg, 0,56 mmol) como materiales de partida.

- 15 Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 10,30 (1H, s a), 7,67 (1H, dd, $J = 9,0, 2,3$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,26 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,21 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 4,47-4,44 (1H, m), 4,34 (1H, t, $J = 10,2$ Hz), 4,27-4,25 (1H, m), 3,97-3,93 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,55-3,54 (2H, m), 2,31-2,26 (1H, m), 1,71-1,65 (1H, m).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 440 (M+H), 442 (M+2+H).

Ejemplo 36: 5-Fluoro-*N*-[(8*R*,9*aR*)-8-hidroxi-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-metoxibencensulfonamida

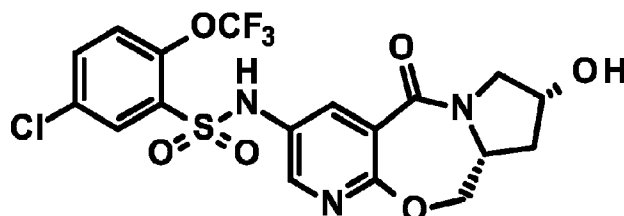


- 20 El compuesto del título (135 mg, rendimiento: 85 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (27d) usando (8*R*,9*aR*)-3-amino-8-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona (88 mg, 0,37 mmol) obtenida en el ejemplo (35e) y cloruro de 5-fluoro-2-metoxibencenosulfonilo (92,4 mg, 0,41 mmol) como materiales de partida.

- 25 Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 10,28 (1H, s a), 8,09-8,08 (2H, m), 7,51-7,47 (2H, m), 7,26-7,23 (1H, m), 5,20 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 4,46-4,44 (1H, m), 4,33-4,26 (2H, m), 3,94 (1H, dd, $J = 12,5, 9,4$ Hz), 3,87 (3H, s), 3,55-3,54 (2H, m), 2,32-2,28 (1H, m), 1,69-1,65 (1H, m).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 424 (M+H).

- 30 Ejemplo 37: 5-Cloro-*N*-[(8*R*,9*aR*)-8-hidroxi-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida



- 35 A una mezcla de (8*R*,9*aR*)-3-amino-8-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona (44,0 mg, 0,19 mmol) obtenida en el ejemplo (35e) y piridina (2 ml, 25 mmol) se le añadió cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo (60 mg, 0,20 mmol) obtenido en el ejemplo (32a) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4,5 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0-90/10) para obtener el compuesto del título (49,2 mg, rendimiento: 53 %).

- 40 Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 10,80 (1H, s a), 8,12 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,90-7,88 (2H, m), 7,63-7,62 (1H, m), 5,22 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 4,49 (1H, dd, $J = 11,8, 1,8$ Hz), 4,36 (1H, dd, $J = 11,8, 5,9$ Hz), 4,27-4,25 (1H, m), 3,97-3,94 (1H, m), 3,63-3,50 (3H, m), 2,34-2,30 (1H, m), 1,73-1,67 (1H, m).

Espectro MS (ES/APCI⁺): 494 (M+H), 496 (M+2+H).

Ejemplo 38: {[5-Cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}[(8*R*,9*aR*)-8-hidroxi-5-oxo-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]azanida de potasio (sal de potasio del ejemplo 37)

5 A una suspensión de 5-cloro-*N*-[(8*R*,9*aR*)-8-hidroxi-5-oxo-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida (807 mg, 1,63 mmol) obtenida en el ejemplo 37 en etanol (20 ml) se le añadió una solución 0,5 mol/l de hidróxido de potasio en etanol (3,26 ml, 1,63 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, se añadieron éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (5 ml) y el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (743 mg, rendimiento: 86 %).

10 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 7,78-7,76 (2H, m), 7,63 (1H, s a), 7,54 (1H, d a, *J* = 7,8 Hz), 7,36 (1H, d a, *J* = 7,8 Hz), 5,15 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 4,33-4,26 (3H, m), 3,86-3,82 (1H, m), 3,53-3,52 (2H, m), 2,27-2,20 (1H, m), 1,65-1,62 (1H, m).

Ejemplo 39: 5-Fluoro-*N*-[(8*R*,9*aR*)-8-hidroxi-5-oxo-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida

15 El compuesto del título (92 mg, rendimiento: 91 %) según el procedimiento descrito en el ejemplo (27d) usando (8*R*,9*aR*)-3-amino-8-hidroxi-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona (50 mg, 0,21 mmol) obtenida en el ejemplo (35e) y cloruro de 5-fluoro-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo (71 mg, 0,26 mmol) obtenido en el ejemplo (34a) como materiales de partida.

20 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 10,79 (1H, s a), 8,12 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,05 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,75-7,73 (1H, m), 7,68-7,67 (2H, m), 5,21 (1H, d, *J* = 3,4 Hz), 4,49 (1H, dd, *J* = 11,7, 2,0 Hz), 4,35 (1H, dd, *J* = 11,7, 8,8 Hz), 4,26 (1H, s a), 3,97-3,96 (1H, m), 3,55-3,52 (2H, m), 2,34-2,29 (1H, m), 1,70-1,68 (1H, m).

Espectro MS (ES/APCI⁺): 478 (M+H).

Ejemplo 40: 5-Cloro-*N*-[(9*R*,9*aS*)-9-hidroxi-5-oxo-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-metoxibencensulfonamida (40a) de (3*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-hidroxi-D-prolina

25 A una solución de (3*R*)-3-hidroxi-D-prolina (2,0 g, 15 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) a temperatura ambiente, seguida de la adición de dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,9 g, 22 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 24 horas. La mayor parte del disolvente orgánico se eliminó mediante destilación a presión reducida y la mezcla concentrada se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se diluyó añadiendo ácido clorhídrico 1,0 mol/l hasta que se volvió ácida, seguido de una extracción con acetato de etilo cuatro veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (3 g, rendimiento: 85 %).

30 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 12,66 (1H, s a), 5,44 (1H, s a), 4,24-4,20 (1H, m), 3,95 (0,4H, s), 3,90 (0,6H, s), 3,45-3,31 (2H, m), 1,90-1,84 (1H, m), 1,77-1,70 (1H, m), 1,40 (3,6H, s), 1,34 (5,4H, s).

35 (40b) Clorhidrato de (2*S*,3*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol

Un producto bruto del compuesto del título (247 mg, rendimiento: 36 % en 2 etapas) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en los ejemplos (35a) y (35b) usando (3*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-hidroxi-D-prolina (1 g, 4,3 mmol) obtenida en el ejemplo (40a) como material de partida.

(40c) (9*R*,9*aS*)-9-Hidroxi-3-nitro-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona

40 El compuesto del título (253 mg, rendimiento: 63 % en 2 etapas) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en los ejemplos (35c) y (35d) usando ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (305 mg, 1,51 mmol) y clorhidrato de (2*S*,3*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol (0,24 g, 1,57 mmol) obtenido en el ejemplo (40b) como materiales de partida.

45 Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,50 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 9,22 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 5,02 (1H, d a, *J* = 12,1 Hz), 4,24 (1H, dd, *J* = 12,1, 8,5 Hz), 4,16-4,12 (1H, m), 3,89-3,78 (3H, m), 3,06 (1H, d, *J* = 5,5 Hz), 2,38-2,31 (1H, m), 2,03-1,99 (1H, m).

(40d) (9*R*,9*aS*)-3-Amino-9-hidroxi-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*b*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona

50 Un producto bruto del compuesto del título (120 mg, rendimiento: 53 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (30c) usando (9*R*,9*aS*)-9-hidroxi-3-nitro-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona (253 mg, 0,95 mmol) obtenida en el ejemplo (40c) como material de partida.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7,70 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,51 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 5,37 (1H, d, $J = 4,3$ Hz), 5,21 (2H, s a), 4,45 (1H, dd, $J = 11,5, 3,0$ Hz), 3,97-3,93 (2H, m), 3,62-3,48 (3H, m), 2,11-2,08 (1H, m), 1,80-1,77 (1H, m).

5 (40e) 5-Cloro-*N*-[(9*R*,9*aS*)-9-hidroxi-5-oxo-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-metoxibencensulfonamida

El compuesto del título (49,6 mg, rendimiento: 49 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (27d) usando (9*R*,9*aS*)-3-amino-9-hidroxi-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona (54,1 mg, 0,23 mmol) obtenida en el ejemplo (40d) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (70 mg, 0,29 mmol) como materiales de partida.

10 Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,29 (1H, s a), 8,22 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,08 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,67-7,64 (2H, m), 7,26 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 5,56 (1H, s a), 4,61 (1H, dd, $J = 12,1, 1,2$ Hz), 4,11 (1H, dd, $J = 12,1, 9,1$ Hz), 3,90-3,88 (4H, m), 3,57-3,47 (3H, m), 3,37 (1H, s a), 2,09-2,06 (1H, m), 1,77-1,72 (1H, m).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 440 (M+H), 442 (M+2+H).

15 Ejemplo 41: 5-Cloro-*N*-[(9*S*,9*aS*)-9-hidroxi-5-oxo-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-metoxibencensulfonamida (41a) de (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

20 A una disolución de (3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-hidroxi-D-prolina (988 mg, 4,27 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (20 ml) se le añadió una disolución aproximadamente 0,60 mol/l de trimetilsilildiazometano (14 ml, 8,6 mmol) con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0-0/100) para obtener (2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-metilo y 1-*tert*-butilo (1,117 g). A una disolución de (2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-metilo y 1-*tert*-butilo (1,117 g) obtenida en la etapa anterior en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió una disolución de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (2,7 ml, 5,5 mmol) con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se diluyó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguida de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0-0/100) para obtener el compuesto del título (793 mg, rendimiento: 80 % en 2 etapas).

30 Espectro de RMN de ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 4,50 (1H, s a), 4,00-3,78 (4H, m), 3,48-3,46 (2H, m), 2,30-1,87 (2H, m), 1,47 (9H, s).

(41b) Clorhidrato de (2*S*,3*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol

Se obtuvo un producto bruto del compuesto del título (561 mg, rendimiento: cuantitativo) por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (35b) usando (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (793 mg, 3,65 mmol) obtenido en el ejemplo (41a) como material de partida.

35 Espectro de RMN de ^1H (CD $_3$ OD, 400 MHz) δ : 4,44-4,43 (1H, m), 3,94 (1H, dd, $J = 11,7, 4,3$ Hz), 3,84 (1H, dd, $J = 11,7, 8,6$ Hz), 3,66 (1H, s), 3,52-3,30 (2H, m), 2,22-2,13 (1H, m), 2,08-2,02 (1H, m).

(41c) (9*S*,9*aS*)-9-Hidroxi-3-nitro-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona

40 El compuesto del título (43,0 mg, rendimiento: 66 % en 2 etapas) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en los ejemplos (35c) y (35d) usando ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (50 mg, 0,25 mmol) y clorhidrato de (2*S*,3*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol (38,5 mg, 0,25 mmol) obtenido en el ejemplo (41b) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 9,56 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 9,21 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 5,04 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 4,76 (1H, s a), 4,36 (1H, dd, $J = 13,4, 7,3$ Hz), 4,08-4,04 (2H, m), 3,92-3,89 (1H, m), 2,10-2,07 (2H, m).

(41d) (9*S*,9*aS*)-3-Amino-9-hidroxi-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona

45 Un producto bruto del compuesto del título (28,3 mg, rendimiento: 74 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (27c) usando (9*S*,9*aS*)-9-hidroxi-3-nitro-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona (43,0 mg, 0,16 mmol) obtenida en el ejemplo (41c) como material de partida.

(41e) 5-Cloro-*N*-[(9*S*,9*aS*)-9-hidroxi-5-oxo-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-metoxibencensulfonamida

50 El compuesto del título (36,1 mg, rendimiento: 68 %) se obtuvo por producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo (27d) usando (9*S*,9*aS*)-3-amino-9-hidroxi-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona (28,3 mg, 0,12 mmol) obtenida en el ejemplo (41d) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (32 mg, 0,13 mmol) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,25 (1H, s a), 8,30 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,67-7,63 (2H, m), 7,26 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 5,24 (1H, s a), 4,71 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 4,43 (1H, s a), 4,01 (1H, dd, $J = 12,8, 7,9$ Hz), 3,90 (4H, s), 3,72-3,68 (1H, m), 3,57-3,55 (1H, m), 1,92-1,77 (2H, m).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 440 (M+H), 442 (M+2+H).

- 5 Ejemplo 42: 5-Cloro-*N*-[(9S,9aS)-9-hidroxi-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida

10 El compuesto del título (70 mg, rendimiento: 63 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (27d) usando (9S,9aS)-3-amino-9-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona (53 mg, 0,23 mmol) obtenido en el ejemplo (41d) y cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo (73,1 mg, 0,25 mmol) obtenido en el ejemplo (32a) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,75 (1H, s a), 8,26 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,89-7,87 (2H, m), 7,64-7,61 (1H, m), 5,25 (1H, d, $J = 4,3$ Hz), 4,75 (1H, d, $J = 12,9$ Hz), 4,46-4,44 (1H, m), 4,05-3,99 (1H, m), 3,91-3,89 (1H, m), 3,73-3,67 (1H, m), 3,59-3,53 (1H, m), 1,95-1,78 (2H, m).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 494 (M+H), 496 (M+2+H).

- 15 Ejemplo 43: {[5-Cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}[(9S,9aS)-9-hidroxi-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]azanida de potasio (sal de potasio del ejemplo 42)

20 El compuesto del título (49 mg, rendimiento: 84 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo 33 usando 5-cloro-*N*-[(9S,9aS)-9-hidroxi-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida (54 mg, 0,11 mmol) obtenida en el ejemplo 42 como material de partida.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7,84 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,78 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,50 (1H, dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz), 7,35-7,32 (1H, m), 4,52 (1H, dd, $J = 12,5, 2,0$ Hz), 4,43-4,40 (1H, m), 3,94 (1H, dd, $J = 12,3, 8,8$ Hz), 3,80-3,76 (1H, m), 3,65-3,62 (1H, m), 3,53-3,51 (1H, m), 1,95-1,76 (2H, m).

- 25 Ejemplo 44: Clorhidrato de 5-cloro-*N*-[(8S,9aR)-8-fluoro-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-metoxibencensulfonamida (44a) de clorhidrato de [(2R,4S)-4-fluoropirrolidin-2-il]metanol

Un producto bruto del compuesto del título (218 mg, rendimiento: 65 % en 2 etapas) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en los ejemplos (35a) y (35b) usando (4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoro-D-prolina (500 mg, 2,14 mmol) como material de partida.

- 30 Espectro de RMN de ^1H (CD $_3$ OD, 400 MHz) δ : 5,45 (1H, dt, $J = 52,0, 3,4$ Hz), 3,99-3,96 (1H, m), 3,90 (1H, dd, $J = 11,7, 3,5$ Hz), 3,65 (1H, dd, $J = 11,9, 6,1$ Hz), 3,59-3,45 (2H, m), 2,46-2,40 (1H, m), 2,19-2,02 (1H, m).

(44b) (8S,9aR)-8-Fluoro-3-nitro-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona

35 El compuesto del título (144 mg, rendimiento: 28 % en 2 etapas) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en los ejemplos (35c) y (35d) usando ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (400 mg, 1,97 mmol) y clorhidrato de [(2R,4S)-4-fluoropirrolidin-2-il]metanol (218 mg, 1,4 mmol) obtenido en el ejemplo (44a) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 9,53 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 9,23 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 5,33 (1H, dt, $J = 51,5, 3,5$ Hz), 4,83 (1H, d, $J = 13,3$ Hz), 4,44-4,40 (1H, m), 4,27-4,24 (1H, m), 4,13-4,00 (2H, m), 2,70-2,58 (1H, m), 2,00-1,88 (1H, m).

(44c) (8S,9aR)-3-Amino-8-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona

- 40 Un producto bruto del compuesto del título (109 mg, rendimiento: 85 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (30c) usando (8S,9aR)-8-fluoro-3-nitro-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona (144 mg, 0,54 mmol) obtenida en el ejemplo (44b) como material de partida.

45 Espectro de RMN de ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 7,98 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 5,27 (1H, dt, $J = 52,2, 3,3$ Hz), 4,61 (1H, dd, $J = 12,5, 1,2$ Hz), 4,32-4,28 (1H, m), 4,10-3,87 (4H, m), 3,60 (2H, s a), 2,55-2,49 (1H, m), 1,91-1,73 (1H, m).

(44d) 5-Cloro-*N*-[(8S,9aR)-8-fluoro-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-metoxibencensulfonamida

El compuesto del título (91 mg, rendimiento: 80 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (27d) usando (8S,9aR)-3-amino-8-fluoro-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-

ona (61 mg, 0,26 mmol) obtenida en el ejemplo (44c) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (68,2 mg, 0,26 mmol) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,27 (1H, s a), 8,27 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,66-7,64 (2H, m), 7,26 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 5,39-5,26 (1H, m), 4,58 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,18-4,12 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,77-3,71 (2H, m), 2,44-2,36 (2H, m).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 442 (M+H), 444 (M+2+H).

Ejemplo 45: Clorhidrato de 5-cloro-*N*-[(9*aR*)-8,8-difluoro-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-metoxibencensulfonamida (45a) de clorhidrato de [(2*R*)-4,4-difluoropirrolidin-2-il]metanol

Se obtuvo un producto bruto del compuesto del título (332 mg, rendimiento: cuantitativo en 2 etapas) por producción según el procedimiento descrito en los ejemplos (35a) y (35b) usando 1-(terc-butoxicarbonil)-4,4-difluoro-D-prolina (500 mg, 1,89 mmol) como material de partida.

Espectro de RMN de ^1H (CD $_3$ OD, 400 MHz) δ : 4,07-4,00 (1H, m), 3,88 (1H, dd, $J = 11,7$, 3,1 Hz), 3,78-3,68 (3H, m), 2,72-2,61 (1H, m), 2,52-2,38 (1H, m).

(45b) (9*aR*)-8,8-Difluoro-3-nitro-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona

El compuesto del título (223 mg, rendimiento: 41 % en 2 etapas) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en los ejemplos (35c) y (35d) usando ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (387 mg, 1,91 mmol) y clorhidrato de [(2*R*)-4,4-difluoropirrolidin-2-il]metanol (332 mg, 1,91 mmol) obtenido en el ejemplo (45a) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 9,47 (1H, dd, $J = 2,7$, 1,2 Hz), 9,25 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 4,83-4,77 (1H, m), 4,46-4,34 (2H, m), 4,27-4,22 (1H, m), 4,07-4,03 (1H, m), 2,84-2,74 (1H, m), 2,39-2,25 (1H, m).

(45c) (9*aR*)-3-Amino-8,8-difluoro-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona

Un producto bruto del compuesto del título (150 mg, rendimiento: 750) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (30c) usando (9*aR*)-8,8-difluoro-3-nitro-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona (223 mg, 0,78 mmol) obtenida en el ejemplo (45b) como material de partida.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 7,91 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 4,57 (1H, dd, $J = 11,7$, 2,0 Hz), 4,32-4,30 (1H, m), 4,23-4,11 (2H, m), 4,05-4,02 (1H, m), 3,66 (2H, s a), 2,73-2,62 (1H, m), 2,27-2,19 (1H, m).

(45d) 5-Cloro-*N*-[(9*aR*)-8,8-difluoro-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-metoxibencensulfonamida

El compuesto del título (106 mg, rendimiento: 750) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (27d) usando (9*aR*)-3-amino-8,8-difluoro-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona (78 mg, 0,31 mmol) obtenida en el ejemplo (45c) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (81,1 mg, 0,34 mmol) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,34 (1H, s a), 8,20 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,68-7,64 (2H, m), 7,27-7,25 (1H, m), 4,57-4,54 (1H, m), 4,28-4,27 (2H, m), 4,12-3,99 (1H, m), 3,90-3,87 (4H, m), 2,49-2,42 (2H, m).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 460 (M+H), 462 (M+2+H).

Ejemplo 46: 5-Cloro-2-metoxi-*N*-[(8*S*,9*aR*)-8-metoxi-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*b*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]bencensulfonamida (46a) de (8*S*,9*aR*)-8-metoxi-3-nitro-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona

A una disolución de (8*S*,9*aR*)-8-hidroxi-3-nitro-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona (150 mg, 0,57 mmol) obtenida en el ejemplo (30b) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se le añadió hidruro de sodio (contenido aproximado del 63 %, 25,9 mg, 0,68 mmol) refrigerado con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 30 minutos. A continuación, se añadió yoduro de metilo (0,070 ml, 1,13 mmol) con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó mediante la adición de agua, seguida de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0-85/15) para obtener el compuesto del título (66 mg, rendimiento: 42 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 9,50 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 9,21 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 4,78 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,30-4,26 (2H, m), 4,04-4,03 (1H, m), 3,95 (1H, d a, $J = 13,9$ Hz), 3,82 (1H, dd, $J = 13,9$, 3,7 Hz), 3,36 (3H, s), 2,46-2,44 (1H, m), 1,80-1,77 (1H, m).

(46b) (8S,9aR)-3-Amino-8-metoxi-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5-ona

El compuesto del título (41 mg, rendimiento: 700) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (30c) usando (8S,9aR)-8-metoxi-3-nitro-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5-ona (66 mg, 0,24 mmol) obtenida en el ejemplo (46a) como material de partida.

- 5 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,96 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 4,57 (1H, dd, $J = 12,1$, 1,6 Hz), 4,23-4,17 (1H, m), 4,04-3,99 (2H, m), 3,93 (1H, dd, $J = 13,7$, 2,0 Hz), 3,78 (1H, dd, $J = 13,7$, 4,3 Hz), 3,62 (2H, s a), 2,37-2,34 (1H, m), 1,74-1,70 (1H, m).

(46c) 5-Cloro-2-metoxi-N-[(8S,9aR)-8-metoxi-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-3-il]bencensulfonamida

- 10 El compuesto del título (58 mg, rendimiento: 78 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (27d) usando (8S,9aR)-3-amino-8-metoxi-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5-ona (41 mg, 0,16 mmol) obtenida en el ejemplo (46b) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (43,6 mg, 0,18 mmol) como materiales de partida.

- 15 Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 10,27 (1H, s a), 8,23 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,67-7,64 (2H, m), 7,26 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,52 (1H, d a, $J = 12,1$ Hz), 4,12 (1H, dd, $J = 12,1$, 8,2 Hz), 4,00-3,94 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,66-3,61 (2H, m), 2,46-2,44 (1H, m), 2,31-2,25 (1H, m).

Espectro MS (ES/APCI^+): 454 (M+H), 456 (M+2+H).

Ejemplo 47: Acetato de (8S,9aR)-3-({[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}amino)-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-8-ilo

- 20 (47a) Acetato de (8S,9aR)-3-nitro-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-8-ilo

A una disolución de (8S,9aR)-8-hidroxi-3-nitro-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-5-ona (200 mg, 0,75 mmol) obtenida en el ejemplo (30b) en piridina (8 ml) se le añadió anhídrido acético (0,143 ml, 1,51 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (18,4 mg, 0,15 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0-90/10) para obtener el compuesto del título (229 mg, rendimiento: 99 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9,52 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 9,23 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 5,41 (1H, t, $J = 4,3$ Hz), 4,80 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 4,37-4,33 (1H, m), 4,27 (1H, dd, $J = 12,1$, 7,8 Hz), 4,05 (1H, dd, $J = 14,5$, 4,3 Hz), 3,90 (1H, dd, $J = 14,5$, 2,0 Hz), 2,48-2,45 (1H, m), 2,07 (3H, s), 1,99-1,96 (1H, m).

- 30 (47b) Acetato de (8S,9aR)-3-amino-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-8-ilo

El compuesto del título (169 mg, rendimiento: 820) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (30c) usando acetato de (8S,9aR)-3-nitro-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-8-ilo (229 mg, 0,75 mmol) obtenido en el ejemplo (47a) como material de partida.

- 35 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,03 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 5,40 (1H, t, $J = 4,3$ Hz), 4,63 (1H, dd, $J = 12,5$, 1,2 Hz), 4,30-4,26 (1H, m), 4,08-4,02 (2H, m), 3,91 (1H, d a, $J = 14,1$ Hz), 3,66 (2H, s a), 2,41-2,38 (1H, m), 2,10 (3H, s), 1,95-1,92 (1H, m).

(47c) Acetato de (8S,9aR)-3-({[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}amino)-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-8-ilo

- 40 El compuesto del título (95 mg, rendimiento: 610) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (27d) usando acetato de (8S,9aR)-3-amino-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-8-ilo (80 mg, 0,29 mmol) obtenido en el ejemplo (47b) y cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo (102 mg, 0,35 mmol) obtenido en el ejemplo (32a) como materiales de partida.

- 45 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,47 (1H, s a), 8,36 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,57 (1H, dd, $J = 8,8$, 2,5 Hz), 7,36 (1H, d a, $J = 9,4$ Hz), 5,37 (1H, t, $J = 4,3$ Hz), 4,65 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 4,27-4,24 (1H, m), 4,08-4,01 (2H, m), 3,87 (1H, d a, $J = 14,3$ Hz), 2,41-2,36 (1H, m), 2,05 (3H, s), 1,92-1,88 (1H, m).

Espectro MS (ES/APCI^+): 536 (M+H), 538 (M+2+H).

Ejemplo 48: Metilcarbamato de (8S,9aR)-3-({[5-cloro-2-metoxifenil]sulfonil}amino)-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-8-ilo

- 50 (48a) Metilcarbamato de (8S,9aR)-3-nitro-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-8-ilo

- A una solución de (8*S*,9*aR*)-8-hidroxi-3-nitro-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-5-ona (200 mg, 0,75 mmol) obtenida en el ejemplo (30b) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió N,N'-carbonildiimiazol (135 mg, 0,83 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 18 horas. Posteriormente, se añadió una solución de 2,0 mol/l de metilamina en tetrahidrofurano (0,829 ml, 2,00 mmol) con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 2 horas. La mezcla se diluyó mediante la adición de agua, seguida de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0-95/5) para obtener el compuesto del título (154 mg, rendimiento: 63 %).
- 5
- 10 Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,51 (1H, s a), 9,22 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 5,33-3,11 (5H, m), 2,81-2,74 (4H, m), 2,49-1,91 (2H, m).
- (48b) Metilcarbamato de (8*S*,9*aR*)-3-amino-5-oxo-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*b*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-8-ilo
- 15 Se obtuvo un producto bruto del compuesto del título (156 mg, rendimiento: cuantitativo) por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (30c) usando metilcarbamato de (8*S*,9*aR*) - 3-nitro-5-oxo-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-8-ilo (154 mg, 0,48 mmol) obtenido en el ejemplo (48a) como material de partida.
- Espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,84 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,81 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 5,22 (1H, t, *J* = 3,7 Hz), 4,57 (1H, d, *J* = 11,3 Hz), 4,18-4,11 (2H, m), 3,89-3,85 (2H, m), 2,68 (3H, s), 2,38-2,34 (1H, m), 2,04-1,97 (1H, m).
- 20 (48c) Metilcarbamato de (8*S*,9*aR*)-3-[(5-cloro-2-metoxifenil)sulfonyl]amino-5-oxo-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-8-ilo
- El compuesto del título (43 mg, rendimiento: 87 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (27d) usando metilcarbamato de (8*S*,9*aR*)-3-amino-5-oxo-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-8-ilo (29 mg, 0,10 mmol) obtenido en el ejemplo (48b) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonyl (28,7 mg, 0,12 mmol) como materiales de partida.
- 25
- Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 10,26 (1H, s a), 8,23 (1H, d, *J* = 2,9 Hz), 8,10 (1H, d, *J* = 2,9 Hz), 7,67-7,64 (2H, m), 7,26 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,06 (1H, q a, *J* = 4,4 Hz), 5,09 (1H, t, *J* = 3,9 Hz), 4,55 (1H, d, *J* = 12,2 Hz), 4,15 (1H, dd, *J* = 12,2, 7,8 Hz), 4,03-3,98 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,81 (1H, dd, *J* = 13,9, 4,1 Hz), 3,57 (1H, d, *J* = 13,9 Hz), 2,54 (3H, d, *J* = 4,4 Hz), 2,25-2,22 (1H, m), 1,95-1,89 (1H, m).
- 30 Espectro MS (ES/APCI⁺): 497 (M+H), 499 (M+2+H).
- Ejemplo 49: [(5-Cloro-2-metoxifenil)sulfonyl]((8*S*,9*aR*)-8-[(metilcarbamoyl)oxi]-5-oxo-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-ilo)azanida de potasio (sal de potasio del ejemplo 48)
- El compuesto del título (23 mg, rendimiento: 670) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo 33 usando metilcarbamato de (8*S*,9*aR*)-3-[(5-cloro-2-metoxifenil)sulfonyl]amino-5-oxo-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-8-ilo (32,0 mg, 0,064 mmol) obtenido en el ejemplo (48c) como material de partida.
- 35
- Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 7,76 (1H, d, *J* = 2,9 Hz), 7,71 (1H, d, *J* = 2,9 Hz), 7,64 (1H, d, *J* = 2,9 Hz), 7,32 (1H, dd, *J* = 9,0, 3,2 Hz), 7,12 (1H, q a, *J* = 4,4 Hz), 6,98 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,09 (1H, s a), 4,40 (1H, dd, *J* = 11,7, 2,0 Hz), 4,02-3,90 (2H, m), 3,71-3,67 (5H, m), 2,53 (4H, d, *J* = 4,4 Hz), 2,21-2,19 (1H, m), 1,94-1,89 (1H, m).
- 40 Ejemplo 50: [(8*R*,9*aR*)-3-[(5-Cloro-2-metoxifenil)sulfonyl]amino]-5-oxo-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*h*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-8-ilo]carbamato de metilo
- (50a) (2*R*,4*R*)-4-[(Benciloxi)carbonil]amino-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo
- A una solución de (2*R*,4*R*)-4-aminopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-metilo y 1-*tert*-butilo (2,53 g, 10,4 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (25 ml) a temperatura ambiente, seguida de la adición de cloroformiato de bencilo (1,77 ml, 12,4 mmol) con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se diluyó mediante la adición de agua, seguida de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0-50/50) para obtener (2*R*,4*R*)-4-[(benciloxi)carbonil]amino}pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-metilo y 1-*tert*-butilo (3,82 g, rendimiento: 98 %). A una disolución de (2*R*,4*R*)-4-[(benciloxi)carbonil]amino}pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-metilo y 1-*tert*-butilo (3,28 g, 10,1 mmol) obtenida en la etapa anterior en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió una disolución 2,0 mol/l de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (10,1 ml, 20,2 mmol) con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se diluyó añadiendo agua y una solución acuosa saturada de
- 45
- 50

cloruro de amonio con refrigeración en hielo, seguida de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0-30/70) para obtener el compuesto del título (2,99 g, rendimiento: 85 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,36-7,30 (5H, m), 5,61-3,56 (9H, m), 3,19 (1H, s a), 2,41 (1H, s a), 1,46 (9H, s).

(50b) Clorhidrato de [(3*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]carbamato de bencilo

Se obtuvo un producto bruto del compuesto del título (2,45 g, rendimiento: cuantitativo) por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (35b) utilizando (2*R*,4*R*)-4-[(benciloxi)carbonil]amino-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,99 g, 8,54 mmol) obtenido en el ejemplo (50a) como material de partida.

Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,34-7,31 (5H, m), 5,09 (2H, s a), 4,31-4,30 (1H, m), 3,86-3,83 (1H, m), 3,76-3,70 (2H, m), 3,51-3,48 (1H, m), 3,21-3,18 (1H, m), 2,45-2,42 (1H, m), 1,82-1,78 (1H, m).

(50c) [(8*R*,9*aR*)-3-Nitro-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-8-il]carbamato de bencilo

El compuesto del título (2,74 g, rendimiento: 81 % en 2 etapas) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en los ejemplos (35c) y (35d) usando ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (1,73 g, 8,54 mmol) y clorhidrato de [(3*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]carbamato de bencilo (2,45 g, 8,54 mmol) obtenido en el ejemplo (50b) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9,46 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 9,21 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,40-7,33 (5H, m), 5,13 (2H, s a), 4,94 (1H, s a), 4,74 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 4,34-4,31 (2H, m), 4,16-4,11 (2H, m), 3,63-3,60 (1H, m), 2,68-2,66 (1H, m), 1,79-1,76 (1H, m).

(50d) [(8*R*,9*aR*)-3-Nitro-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-8-il]carbamato de metilo

Al [(8*R*,9*aR*)-3-nitro-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-8-il]carbamato de bencilo (484 mg, 1,21 mmol) obtenido en el ejemplo (50c) se le añadió una solución al 30 % de bromuro de hidrógeno en ácido acético (aproximadamente 5,1 mol/l, 12 ml, 61 mmol) con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con cloruro de metileno (20 ml), se añadió trietilamina (0,505 ml, 3,64 mmol) y cloroformiato de metilo (0,140 ml, 1,82 ml) con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se diluyó mediante la adición de agua, seguida de una extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0-90/10) para obtener el compuesto del título (242 mg, rendimiento: 62 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9,47 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 9,22 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 4,77-4,74 (2H, m), 4,33-4,30 (2H, m), 4,17-4,12 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,59-3,53 (1H, m), 2,70-2,64 (1H, m), 1,81-1,73 (1H, m).

(50e) [(8*R*,9*aR*)-3-Amino-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-8-il]carbamato de metilo

Se obtuvo un producto bruto del compuesto del título (293 mg, rendimiento: cuantitativo) por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (30c) usando [(8*R*,9*aR*)-3-nitro-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-8-il]carbamato de metilo (322 mg, 1,00 mmol) obtenido en el ejemplo (50d) como material de partida.

Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,80 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,78 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 4,51 (1H, dd, $J = 11,5, 2,2$ Hz), 4,22-4,19 (2H, m), 4,12-4,09 (1H, m), 4,00 (1H, dd, $J = 12,1, 7,4$ Hz), 3,50-3,45 (1H, m), 2,52-2,45 (1H, m), 1,75-1,71 (1H, m).

(50f) [(8*R*,9*aR*)-3-[(5-Cloro-2-metoxifenil)sulfonil]amino]-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*b*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-8-il]carbamato de metilo

El compuesto del título (80 mg, rendimiento: 940) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (27d) usando [(8*R*,9*aR*)-3-amino-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-8-il]carbamato de metilo (50 mg, 0,17 mmol) obtenido en el ejemplo (50e) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (49,5 mg, 0,21 mmol) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,26 (1H, s a), 8,22 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 8,08 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,67-7,62 (2H, m), 7,49 (1H, d a, $J = 6,8$ Hz), 7,26 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,09-3,99 (2H, m), 4,51 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 4,16 (1H, dd, $J = 12,2$, 8,3 Hz), 4,09-3,99 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,76-3,74 (1H, m), 3,55 (4H, s a), 2,39-2,35 (1H, m), 1,58-1,55 (1H, m).

5 Espectro MS (ES/APCI $^+$): 497 (M+H), 499 (M+2+H).

Ejemplo 51: [(5-Cloro-2-metoxifenil)sulfonil]{{(8R,9aR)-8-[(metoxycarbonil)amino]-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-3-il}azanida de potasio (sal de potasio del ejemplo 50)

10 El compuesto del título (59 mg, rendimiento: cuantitativo) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo 33 usando [(8R,9aR)-3-[(5-cloro-2-metoxifenil)sulfonil]amino]-5-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-8-il]carbamato de metilo (55,0 mg, 0,11 mmol) obtenido en el ejemplo (50f) como material de partida.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7,76 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,49 (1H, d a, $J = 5,4$ Hz), 7,33-7,31 (1H, m), 6,98 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,36-4,33 (2H, m), 4,05-4,00 (2H, m), 3,93-3,89 (1H, m), 3,80-3,77 (1H, m), 3,65 (3H, s), 3,54 (3H, s a), 3,45-3,43 (2H, m), 2,34-2,32 (1H, m), 1,58-1,56 (1H, m).

15 Ejemplo 52: 5-Cloro-2-metoxi-N-[(9aS)-7-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-3-il]bencensulfonamida (52a) de (5S)-5-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]pirrolidin-2-ona

20 A una solución de (5S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (1,00 g, 8,69 mmol) e imidazol (0,710 g, 10,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se le añadió terc-butildimetilclorosilano (1,44 g, 9,55 mmol) con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se diluyó mediante la adición de agua, seguida de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, ácido clorhídrico 1,0 mol/l y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 27/73-6/94) para obtener el compuesto del título (1,66 g, rendimiento: 83 %).

25 Espectro de RMN de ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 5,75 (1H, s a), 3,79-3,73 (1H, m), 3,63 (1H, dd, $J = 9,8$, 4,0 Hz), 3,44 (1H, dd, $J = 9,8$, 7,9 Hz), 2,37-2,34 (2H, m), 2,20-2,16 (1H, m), 1,78-1,69 (1H, m), 0,89 (9H, s), 0,06 (6H, s).

(52b) Metanosulfonato de (5-bromo-2-cloropiridin-3-il)metilo

30 A una solución de ácido 5-bromo-2-cloro-piridin-3-carboxílico (6,50 g, 27,5 mmol) y trietilamina (4,19 ml, 30,2 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) se le añadió clorofornato de isobutilo (3,79 ml, 28,9 mmol) con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 1,5 horas. La materia insoluble se retiró mediante filtración y el residuo se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado y el lavado se reunieron, se añadió agua (14 ml) a la mezcla con refrigeración en hielo, seguida de la adición de borohidruro de sodio (1,56 g, 41,2 mmol), y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 1/3 de volumen, se diluyó añadiendo ácido clorhídrico 1,0 mol/l y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener un producto bruto de (5-bromo-2-cloropiridin-3-il)metanol (5,29 g).

40 A una solución de (5-bromo-2-cloropiridin-3-il)metanol (5,29 g) obtenida en la etapa anterior y trietilamina (8,3 ml, 59,4 mmol) en cloruro de metileno (82 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (3,7 ml, 47,6 mmol) con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 90/10-65/35) para obtener el compuesto del título (5,03 g, rendimiento: 61 % en 2 etapas).

45 Espectro de RMN de ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 8,48 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 5,29 (2H, s), 3,14 (3H, s).

(52c) (5S)-1-[(5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)metil]-5-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]pirrolidin-2-ona

50 A una suspensión de hidruro de sodio (contenido aproximado 630, 160 mg, 3,99 mmol) en N,N-dimetilformamida (11 ml) se le añadió una solución de (5S)-5-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]pirrolidin-2-ona (840 mg, 3,66 mmol) obtenida en el ejemplo (52a) en N,N-dimetilformamida (5,5 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Posteriormente, se añadió metanosulfonato de (5-bromo-2-cloropiridin-3-il)metilo (1,00 g, 3,33 mmol) obtenido en el ejemplo (52b) con refrigeración en hielo, se agitó la mezcla a la misma temperatura que la anterior durante 10 minutos y, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante

destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 92/8-68/32) para obtener el compuesto del título (786 mg, rendimiento: 55 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,36 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,74 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 4,45 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 3,74 (1H, dd, $J = 10,7, 2,7$ Hz), 3,70-3,62 (1H, m), 3,58 (1H, dd, $J = 10,4, 4,3$ Hz), 2,62-2,54 (1H, m), 2,47-2,35 (1H, m), 2,24-2,12 (1H, m), 2,00-1,89 (1H, m), 0,85 (9H, s), 0,01 (6H, s).

(52d) (9aS)-3-Bromo-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-7-ona

A una suspensión de (5S)-1-[(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)metil]-5-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil]pirrolidin-2-ona (783 mg, 1,80 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió una solución 1,0 mol/l de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano (3,6 ml, 3,6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 65-70 °C durante 6,5 horas en un baño de aceite. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó mediante la adición de agua, seguida de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 93/7-68/32) para obtener el compuesto del título (393 mg, rendimiento: 77 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,24 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,95 (1H, d, $J = 15,3$ Hz), 4,50 (1H, dd, $J = 12,2, 3,1$ Hz), 4,19-4,03 (2H, m), 3,77 (1H, dd, $J = 12,8, 7,9$ Hz), 2,53-2,36 (2H, m), 2,28-2,19 (1H, m), 1,77-1,71 (1H, m).

(52e) Trifluoroacetato de (9aS)-3-amino-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-h]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-7-ona

A una mezcla de (9aS)-3-bromo-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-h]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-7-ona (389 mg, 1,37 mmol) obtenida en el ejemplo (52d), carbamato de *tert*-butilo (209 mg, 1,79 mmol), 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (117 mg, 0,28 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (198 mg, 2,06 mmol) en tolueno (120 ml) se le añadió el aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo (72 mg, 0,068 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a la misma temperatura que la anterior durante 1 hora y después se agitó a 80-90 °C durante 5,5 horas en un baño de aceite. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó añadiendo acetato de etilo. La materia insoluble se filtró a través de un lecho corto de Celite 545(R), el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (cloruro de metileno/metanol = 99/1-91/9) para obtener [(9aS)-7-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (214 mg) como una mezcla que contenía una pequeña cantidad de materiales desconocidos.

A una mezcla de [(9aS)-7-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (214 mg) obtenido en la etapa anterior en cloruro de metileno (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml, 20 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 12 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, el residuo se diluyó añadiendo tolueno y el disolvente se eliminó de nuevo mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (cloruro de metileno/metanol = 99/1-89/11) para obtener el compuesto del título (86,2 mg, rendimiento: 39 % en 2 etapas).

Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 7,41 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 5,10 (2H, s), 4,57 (1H, d, $J = 15,3$ Hz), 4,27 (1H, dd, $J = 12,8, 3,1$ Hz), 4,04-3,95 (2H, m), 3,56-3,42 (1H, m), 2,29-2,20 (2H, m), 2,11-2,02 (1H, m), 1,58-1,45 (1H, m).

(52f) 5-Cloro-2-metoxi-*N*-[(9aS)-7-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-3-il]bencensulfonamida

El compuesto del título (31,8 mg, rendimiento: 310) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (27d) usando trifluoroacetato de (9aS)-3-amino-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-7-ona (80,6 mg, 0,24 mmol) obtenido en el ejemplo (52e) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (71 mg, 0,29 mmol) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 10,28 (1H, s a), 7,78 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,72-7,61 (2H, m), 7,45 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,25 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 4,68 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 4,41 (1H, dd, $J = 12,5, 2,7$ Hz), 4,13 (1H, d, $J = 15,3$ Hz), 4,04-3,96 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,74 (1H, dd, $J = 12,8, 6,7$ Hz), 2,36-2,02 (3H, m), 1,68-1,55 (1H, m).

Espectro MS (ES/APCI^+): 424 ($\text{M}+\text{H}$), 426 ($\text{M}+2+\text{H}$).

Ejemplo 53: 5-Cloro-*N*-[(8R,9aS)-8-hidroxi-7-oxo-8, 9, 9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-3-il]-2-metoxibencensulfonamida (53a) de (2S,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una disolución de (2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-metilo y 1-*tert*-butilo (5,20 g, 21,2 mmol) en tetrahidrofurano (53 ml) se le añadió cloruro de litio (2,70 g, 63,6 mmol) y borohidruro de sodio (2,41 g, 63,6 mmol) a temperatura ambiente, seguido de la adición de etanol (106 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 24 horas. Se añadió cuidadosamente agua (40 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El

residuo se diluyó mediante la adición de agua (80 ml), seguida de una extracción con acetato de etilo cuatro veces. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener un producto bruto del compuesto del título (5,11 g, rendimiento: cuantitativo).

- 5 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5,03 (1H, d, $J = 6,1\text{ Hz}$), 4,38 (1H, s), 4,25-4,01 (1H, m), 3,78-3,65 (1H, m), 3,63-3,48 (2H, m), 3,44 (1H, dd, $J = 12,1, 3,6\text{ Hz}$), 1,48 (9H, s).

(53b) (3*R*,5*S*)-3-[[*Terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-5-([[*terc*-butil(dimetil)silil]metil]-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 10 A una disolución de (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,61 g, 21,2 mmol) obtenido en el ejemplo (53a) e imidazol (5,05 g, 74,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (45 ml) se le añadió *terc*-butildimetilclorosilano (9,59 g, 63,6 mmol) con refrigeración en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23,5 horas. La mezcla se diluyó mediante la adición de *n*-hexano, acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguida de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 99/1-95/5) para obtener (2*S*,4*R*)-4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-([[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (9,55 g).
- 15

- 20 A una solución del compuesto (11,3 g, 53,0 mmol) en agua (140 ml) se le añadió óxido de rutenio(IV) hidratado (0,480 g, 3,18 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 10 minutos. La mezcla se enfrió en un baño de agua helada, después se añadió una solución de (2*S*,4*R*)-4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-([[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (9,55 g) obtenido en la etapa anterior en acetato de etilo (85 ml) durante 25 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se diluyó añadiendo acetato de etilo, la materia insoluble se filtró a través de un lecho corto de Celite 545(R) y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.
- 25 Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 99/1-88/12) para obtener el compuesto del título (6,85 g, rendimiento: 70 % en 2 etapas).

- 30 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4,66 (1H, t, $J = 9,2\text{ Hz}$), 4,13 (1H, d, $J = 9,2\text{ Hz}$), 3,96 (1H, dd, $J = 10,4, 2,4\text{ Hz}$), 3,61 (1H, d, $J = 10,4\text{ Hz}$), 2,32 (1H, dd, $J = 12,2, 8,5\text{ Hz}$), 2,11-2,00 (1H, m), 1,53 (9H, s), 0,91 (9H, s), 0,87 (9H, s), 0,16 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,01 (3H, s).

(53c) (3*R*,5*S*)-3-[[*Terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-5-([[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]metil)pirrolidin-2-ona

- 35 A una disolución de (3*R*,5*S*)-3-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-5-([[*terc*-butil(dimetil)silil]metil]-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,85 g, 14,9 mmol) obtenida en el ejemplo (53b) en cloruro de metileno (150 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (11,4 ml, 149 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 30 minutos. La mezcla se enfrió en un baño de agua helada, se diluyó añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (180 ml) y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 95/5-65/35) para obtener el compuesto del título (5,28 g, rendimiento: 99 %).

- 40 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4,35 (1H, t, $J = 7,0\text{ Hz}$), 5,71 (1H, s a), 3,79-3,69 (1H, m), 3,60 (1H, dd, $J = 10,4, 3,7\text{ Hz}$), 3,44 (1H, dd, $J = 10,1, 6,4\text{ Hz}$), 2,09 (2H, t, $J = 6,4\text{ Hz}$), 0,91 (9H, s), 0,89 (9H, s), 0,16 (3H, s), 0,14 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,05 (3H, s).

(53d) (3*R*,5*S*)-1-[(5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)metil]-3-hidroxi-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona

- 45 A una suspensión de hidruro de sodio (contenido aproximado de 630, 56 mg, 1,42 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió una solución de (3*R*,5*S*)-3-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-5-([[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]metil)pirrolidin-2-ona (500 mg, 1,39 mmol) obtenida en el ejemplo (53c) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió una solución de metanosulfonato de (5-bromo-2-cloropiridin-3-il)metilo (422 mg, 1,40 mmol) obtenido en el ejemplo (52b) en tetrahidrofurano (2,5 ml) y la mezcla se agitó a reflujo durante 1,5 horas. Una vez enfriada, la mezcla se vertió en una mezcla de hielo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguida de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 99/1-78/22) para obtener ((3*R*,5*S*)-1-[(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)metil]-3-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-5-([[*terc*-butil(dimetil)silil]metil]pirrolidin-2-ona) (753 mg de rendimiento: 96 %).
- 50

- 55 A una disolución de ((3*R*,5*S*)-1-[(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)metil]-3-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-5-([[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]metil)pirrolidin-2-ona) (751 mg, 1,33 mmol) obtenida en la etapa anterior en tetrahidrofurano (22 ml) se le añadió una disolución 10 mol/l de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en tetrahidrofurano (3,3 ml, 3,3 mmol) y la

mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 20 minutos. La mezcla se diluyó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguida de una extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 99/1-89/11) para obtener el compuesto del título (331 mg, rendimiento: 74 %).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8,51 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 5,74-5,45 (1H, m), 4,96 (1H, s a), 4,59 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 4,37-4,28 (2H, m), 3,61-3,51 (2H, m), 3,42-3,36 (1H, m), 2,22 (1H, ddd, $J = 12,8, 8,2, 1,8$ Hz), 1,97-1,85 (1H, m).

(53e) (8R,9aS)-3-Bromo-8-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-7-ona

A una disolución de (3R,5S)-1-[(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)metil]-3-hidroxi-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (335 mg, 1,00 mmol) obtenida en el ejemplo (53d) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadió carbonato de potasio (414 mg, 2,99 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 120-125 °C durante 4 horas en un baño de aceite. Tras enfriarse, la mezcla se vertió en una mezcla de acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguida de una extracción con un disolvente mixto de cloruro de metileno/isopropanol = 3/1 tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadió isopropanol al residuo y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante un rato. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (284 mg, rendimiento: 95 %).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8,23 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 5,73 (1H, s a), 4,81 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 4,48 (1H, dd, $J = 12,8, 3,1$ Hz), 4,26 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 4,16-4,05 (2H, m), 3,84 (1H, dd, $J = 12,5, 7,0$ Hz), 2,04-1,87 (2H, m).

(53f) 5-Cloro-2-metoxibencensulfonamida

A una solución de cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (3 g, 12,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió una disolución acuosa de amoníaco al 28 % (20 ml, 295 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 mol/l, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,74 g, rendimiento: cuantitativo).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 7,91 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,56-7,46 (1H, m), 7,00 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 5,06 (2H, s a), 4,02 (3H, s).

(53g) 5-Cloro-N-[(8R,9aS)-8-hidroxi-7-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-3-il]-2-metoxibencensulfonamida

A una mezcla de (8R,9aS)-3-bromo-8-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-7-ona (120 mg, 0,40 mmol) obtenida en el ejemplo (53e), 5-cloro-2-metoxibencensulfonamida (116 mg, 0,52 mmol) obtenida en el ejemplo (53f), N,N-dimetilglicina (20,7 mg, 0,20 mmol) y fosfato de tripotasio (255 mg, 1,20 mmol) en dimetilsulfóxido (1,2 ml) se le añadió yoduro de cobre(I) (31 mg, 0,12 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 120-125 °C durante 3,5 horas en un baño de aceite. Una vez enfriada, la mezcla se diluyó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se filtró la materia insoluble. El filtrado se diluyó añadiendo ácido clorhídrico 2,0 mol/l (5 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, seguido de extracción con un disolvente mixto de cloruro de metileno/isopropanol = 3/1. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (cloruro de metileno/metanol = 98/2-91/9) para obtener un sólido. Al sólido se le añadió isopropanol y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante un tiempo. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (57,3 mg, rendimiento: 33 %).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,31 (1H, s a), 7,79 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,71-7,65 (2H, m), 7,47 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 5,69 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 4,67 (1H, d, $J = 15,3$ Hz), 4,38 (1H, dd, $J = 12,8, 3,1$ Hz), 4,17 (1H, d, $J = 15,3$ Hz), 4,09-4,00 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,68 (1H, dd, $J = 12,8, 7,9$ Hz), 1,98-1,84 (2H, m).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 440 (M+H), 442 (M+2+H).

Ejemplo 54: 5-Cloro-N-[(8S,9aS)-8-hidroxi-7-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5H,7H-pirido[3,2-f]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazepin-3-il]-2-metoxibencensulfonamida (54a) de (2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título (8,02 g, rendimiento: cuantitativo) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (53a) usando (4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-L-prolina (9,00 g, 36,7 mmol) como material de partida.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 4,31 (1H, s a), 4,07-4,00 (3H, m), 3,60-3,44 (4H, m), 2,36-2,32 (1H, m), 1,94-1,83 (1H, m), 1,47 (9H, s).

(54b) (3S,5S)-3-[[*Terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-5-({[*terc*-butil(dimetil)silil]metil)-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título (4,73 g, rendimiento: 63 % en 2 etapas) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (53b) usando (2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,6 g, 17 mmol) obtenido en el ejemplo (54a) como material de partida.

- 5 Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4,24 (1H, dd, *J* = 8,2, 5,5 Hz), 4,03-3,99 (1H, m), 3,85-3,80 (2H, m), 2,25-2,21 (1H, m), 2,06-2,00 (1H, m), 1,53 (9H, s), 0,90 (9H, s), 0,88 (9H, s), 0,15 (3H, s), 0,13 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,04 (3H, s).

(54c) (3S,5S)-3-[[*Terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-5-({[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)pirrolidin-2-ona

- 10 El compuesto del título (2,32 g, rendimiento: 630) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (53c) usando (3S,5S)-3-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-5-({[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,73 g, 10,3 mmol) obtenido en el ejemplo (54b) como material de partida.

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 5,85 (1H, s a), 4,30 (1H, t, *J* = 7,8 Hz), 3,68-3,43 (3H, m), 2,43-2,39 (1H, m), 1,59-1,56 (2H, m), 0,91 (9H, s), 0,89 (9H, s), 0,17 (3H, s), 0,14 (3H, s), 0,06 (6H, s).

(54d) (8S,9aS)-3-Bromo-8-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-7-ona

- 15 El compuesto del título (734 mg, rendimiento: 45 % en 3 etapas) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en los ejemplos (53d) y (53e) usando (3S,5S)-3-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-5-({[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)pirrolidin-2-ona (1,976 g, 5,51 mmol) obtenido en el ejemplo (54c) y metanosulfonato de (5-bromo-2-cloropiridin-3-il)metilo (1,74 g, 5,78 mmol) obtenido en el ejemplo (52b) como materiales de partida.

- 20 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 8,20 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,10 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 4,80 (1H, d, *J* = 16,4 Hz), 4,62 (1H, dd, *J* = 13,4, 3,0 Hz), 4,33 (1H, d, *J* = 15,8 Hz), 4,24 (1H, t, *J* = 8,8 Hz), 3,99 (1H, dd, *J* = 13,1, 3,9 Hz), 3,92-3,83 (1H, m), 2,48-2,38 (1H, m), 1,64-1,54 (1H, m).

(54e) 5-Cloro-*N*-[(8S,9aS)-8-hidroxi-7-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-metoxibencensulfonamida

- 25 El compuesto del título (550 mg, rendimiento: 430) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (53g) usando (8S,9aS)-3-bromo-8-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-7-ona (870 mg, 2,91 mmol) obtenida en el ejemplo (54d) y 5-cloro-2-metoxibencensulfonamida (838 mg, 3,78 mmol) obtenida en el ejemplo (53f) como materiales de partida.

- 30 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 10,25 (1H, s a), 7,76 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,71-7,64 (2H, m), 7,47 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,25 (1H, dd, *J* = 7,3, 2,4 Hz), 5,57 (1H, d, *J* = 6,1 Hz), 4,68 (1H, dd, *J* = 15,8 Hz), 4,51 (1H, dd, *J* = 14,6, 4,3 Hz), 4,28-4,16 (2H, m), 3,89-3,79 (5H, m), 2,44-2,35 (1H, m), 1,56-1,46 (1H, m).

Espectro MS (ES/APCI⁺): 440 (M+H), 442 (M+2+H).

Ejemplo 55: [(5-Cloro-2-metoxifenil)sulfonil][(8S,9aS)-8-hidroxi-7-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]azanida de potasio (sal de potasio del ejemplo 54)

- 35 El compuesto del título (23,2 mg, rendimiento: 950) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo 33 usando 5-cloro-*N*-[(8S,9aS)-8-hidroxi-7-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-metoxibencensulfonamida (22,4 mg, 0,051 mmol) obtenida en el ejemplo (54e) como material de partida.

- 40 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 7,65 (1H, d, *J* = 3,1 Hz), 7,41 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,33 (1H, dd, *J* = 8,9, 2,7 Hz), 7,18 (1H, d, *J* = 3,1 Hz), 6,98 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 5,57 (1H, s a), 4,51 (1H, d, *J* = 15,3 Hz), 4,31 (1H, dd, *J* = 12,8, 3,1 Hz), 4,15 (1H, t, *J* = 8,2 Hz), 4,07-3,98 (1H, m), 3,84-3,74 (1H, m), 3,65 (3H, s), 3,53 (1H, dd, *J* = 12,5, 7,0 Hz), 2,43-2,32 (1H, m), 1,41-1,30 (1H, m).

Ejemplo 56: 5-Cloro-*N*-[(8S,9aS)-8-hidroxi-7-oxo-8,9,9a,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida

(56a) 5-Cloro-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida

- 45 El compuesto del título (2,44 g, rendimiento: 74 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (53f) utilizando cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo (3,52 g, 11,9 mmol) obtenido en el ejemplo (32a) como material de partida.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 7,92 (1H, dd, *J* = 2,4 Hz), 7,89-7,80 (3H, m), 7,62 (1H, dd, *J* = 8,8, 1,5 Hz).

(56b) 5-Cloro-*N*-[(8*S*,9*aS*)-8-hidroxi-7-oxo-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida

El compuesto del título (28 mg, rendimiento: 11 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (53g) usando (8*S*,9*aS*)-3-bromo-8-hidroxi-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-7-ona (150 mg, 0,50 mmol) obtenida en el ejemplo (54d) y 5-cloro-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida (838 mg, 3,78 mmol) obtenida en el ejemplo (56a) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,75 (1H, s a), 7,93 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,85 (1H, dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 5,58 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 4,70 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 4,52-4,49 (1H, m), 4,24-4,18 (2H, m), 3,85-3,83 (2H, m), 2,44-2,37 (1H, m), 1,52-1,49 (1H, m).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 494 (M+H), 496 (M+2+H).

Ejemplo 57: {[5-Cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonyl}[(8*S*,9*aS*)-8-hidroxi-7-oxo-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]azanida de potasio (sal de potasio del ejemplo 56)

El compuesto del título (23 mg, rendimiento: 970) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo 33 usando 5-cloro-*N*-[(8*S*,9*aS*)-8-hidroxi-7-oxo-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida (22 mg, 0,045 mmol) obtenida en el ejemplo (56b) como material de partida.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7,79 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,51 (1H, dd, $J = 8,6, 2,7$ Hz), 7,45 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 4,52 (1H, d, $J = 14,9$ Hz), 4,33-4,31 (1H, m), 4,16-4,14 (1H, m), 4,03 (1H, d, $J = 14,9$ Hz), 3,80-3,77 (1H, m), 3,56 (1H, dd, $J = 12,7, 6,8$ Hz), 2,40-2,33 (1H, m), 1,40-1,33 (1H, m).

Ejemplo 58: 5-Cloro-2-metoxi-*N*-[(9*aR*)-7-oxo-9*a*,10-dihidro-5*H*,9*H*-[1,3]oxazolo[4,3-*c*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-3-il]bencensulfonamida (58a) de (4*S*)-4-([*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)metil-1,3-oxazolidin-2-ona

El compuesto del título (426 mg, rendimiento: 79 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (52a) usando (4*R*)-4-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (272 mg, 2,32 mmol) como material de partida.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 5,19 (1H, s a), 4,46 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 4,14 (1H, dd, $J = 9,1, 4,9$ Hz), 3,97-3,91 (1H, m), 3,66-3,58 (2H, m), 0,89 (9H, s), 0,07 (6H, s).

(58b) (9*aR*)-3-Bromo-9*a*,10-dihidro-5*H*,9*H*-[1,3]oxazolo[4,3-*c*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-7-ona

El compuesto del título (248 mg, rendimiento: 49 % en 3 etapas) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en los ejemplos (53d) y (53e) usando (4*S*)-4-([*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)metil-1,3-oxazolidin-2-ona (428 mg, 1,85 mmol) obtenida en el ejemplo (58a) y metanosulfonato de (5-bromo-2-cloropiridin-3-il)metilo (530 mg, 1,76 mmol) obtenido en el ejemplo (52b) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 8,28 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,71 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 4,54-4,45 (2H, m), 4,38-4,27 (2H, m), 4,02 (1H, dd, $J = 9,1, 5,5$ Hz), 3,90 (1H, dd, $J = 12,8, 8,5$ Hz).

(58c) (9*aR*)-3-Amino-9*a*,10-dihidro-5*H*,9*H*-[1,3]oxazolo[4,3-*c*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-7-ona

El compuesto del título (43,3 mg, rendimiento: 23 % en 2 etapas) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (52e) usando (9*aR*)-3-bromo-9*a*,10-dihidro-5*H*,9*H*-[1,3]oxazolo[4,3-*c*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-7-ona (246 mg, 0,86 mmol) obtenida en el ejemplo (58b) como material de partida.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 7,65 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 4,60 (1H, d, $J = 15,3$ Hz), 4,47-4,38 (2H, m), 4,34-4,24 (2H, m), 3,92 (1H, dd, $J = 9,2, 5,5$ Hz), 3,76 (1H, dd, $J = 12,5, 9,5$ Hz), 3,65-3,57 (2H, m).

(58d) 5-Cloro-2-metoxi-*N*-[(9*aR*)-7-oxo-9*a*,10-dihidro-5*H*,9*H*-[1,3]oxazolo[4,3-*c*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-3-il]bencensulfonamida

El compuesto del título (76,2 mg, rendimiento: 930) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (27d) usando (9*aR*)-3-amino-9*a*,10-dihidro-5*H*,9*H*-[1,3]oxazolo[4,3-*c*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-7-ona (42,8 mg, 0,19 mmol) obtenida en el ejemplo (58c) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (51 mg, 0,21 mmol) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,29 (1H, s a), 7,78 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,70-7,65 (2H, m), 7,48 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,28-7,21 (1H, m), 4,53-4,38 (4H, m), 4,28-4,18 (1H, m), 4,04 (1H, dd, $J = 9,2, 5,5$ Hz), 3,94 (1H, dd, $J = 13,1, 5,2$ Hz), 3,84 (3H, s).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 426 (M+H), 428 (M+2+H).

Ejemplo 59: 5-Cloro-2-metoxi-*N*-[(10a*S*)-7-oxo-7,8,9,10,10a,11-hexahidro-5*H*-dipirido[2,1-*c*:3',2'-*f*][1,4]oxazepin-3-il]bencensulfonamida (59a) de (6*S*)-6-({*terc*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)piperidin-2-ona

El compuesto del título (318 mg, rendimiento: 40 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (52a) usando (6*S*)-6-(hidroximetil)piperidin-2-ona (421 mg, 3,26 mmol) como material de partida.

- 5 Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6,12 (1H, s a), 3,63 (1H, dd, *J* = 9,4, 3,3 Hz), 3,53-3,43 (1H, m), 3,37 (1H, t, *J* = 9,4 Hz), 2,49-2,36 (1H, m), 2,35-2,22 (1H, m), 1,94-1,87 (1H, m), 1,86-1,77 (1H, m), 1,76-1,66 (1H, m), 1,33-1,23 (1H, m), 0,89 (9H, s), 0,06 (6H, s).

(59b) (10a*S*)-3-Bromo-9,10,10a,11-tetrahidro-5*H*-dipirido[2,1-*c*:3',2'-*f*][1,4]oxazepin-7(8*H*)-ona

- 10 El compuesto del título (178 mg, rendimiento: 60 % en 2 etapas) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en los ejemplos (52c) y (52d) usando (6*S*)-6-({*terc*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)piperidin-2-ona (260 mg, 1,05 mmol) obtenida en el ejemplo (59a) y metanosulfonato de (5-bromo-2-cloropiridin-3-il)metilo (300 mg, 1,00 mmol) obtenido en el ejemplo (52b) como materiales de partida.

- 15 Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,19 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,82 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 5,33 (1H, d, *J* = 14,6 Hz), 4,50 (1H, dd, *J* = 15,3, 5,5 Hz), 4,03-3,93 (3H, m), 2,53-2,43 (1H, m), 2,36-2,28 (1H, m), 2,08-1,98 (1H, m), 1,90-1,73 (3H, m).

(59c) 5-Cloro-2-metoxi-*N*-[(10a*S*)-7-oxo-7,8,9,10,10a,11-hexahidro-5*H*-dipirido[2,1-*c*:3',2'-*f*][1,4]oxazepin-3-il]bencensulfonamida

- 20 El compuesto del título (7,5 mg, rendimiento: 3% en 3 etapas) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en los ejemplos (52e) y (27d) usando (10a*S*)-3-bromo-9,10,10a,11-tetrahidro-5*H*-dipirido[2,1-*c*:3',2'-*f*][1,4]oxazepin-7(8*H*)-ona (178 mg, 0,60 mmol) obtenida en el ejemplo (59b) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (45 mg, 0,19 mmol) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 10,19 (1H, s a), 7,73 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,67-7,66 (2H, m), 7,40 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,24 (1H, d, *J* = 9,8 Hz), 5,00 (1H, d, *J* = 15,3 Hz), 4,51 (1H, dd, *J* = 12,8, 2,4 Hz), 4,15 (1H, d, *J* = 15,3 Hz), 3,92-3,87 (5H, m), 2,33-2,12 (2H, m), 1,92 (1H, s), 1,71-1,66 (3H, m).

- 25 Espectro MS (ES/APCI⁺): 438 (M+H), 440 (M+2+H).

Ejemplo 60: 5-Cloro-2-metoxi-*N*-[(10a*S*)-7-oxo-7,8,10a,11-tetrahidro-5*H*,10*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-3-il]bencensulfonamida (60a) de (3*S*)-3-({*terc*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-5-oxomorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

- 30 El compuesto del título (753 mg, rendimiento: 56% en 3 etapas) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en los ejemplos (53a) y (53b) usando (3*S*)-5-oxomorfolin-3,4-dicarboxilato de 3-metilo y 4-*terc*-butilo (1,67 g, 6,81 mmol) como material de partida.

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4,29-4,10 (3H, m), 4,10-4,04 (1H, m), 3,79 (1H, t, *J* = 9,1 Hz), 3,73-3,65 (2H, m), 1,55 (9H, s), 0,89 (9H, s), 0,08 (6H, s). (60b) (5*S*)-5-({*terc*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)morfolin-3-ona

- 35 El compuesto del título (371 mg, rendimiento: 700) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (53c) usando (3*S*)-3-({*terc*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-5-oxomorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (750 mg, 2,17 mmol) obtenido en el ejemplo (60a) como material de partida.

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6,23 (1H, s a), 4,24-4,08 (2H, m), 3,88-3,83 (1H, m), 3,70-3,52 (4H, m), 0,90 (9H, s), 0,08 (6H, s).

(60c) (10a*S*)-3-bromo-10a,11-dihidro-5*H*,10*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-7(8*H*)-ona

- 40 El compuesto del título (117 mg, rendimiento: 50 % en 3 etapas) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en los ejemplos (53d) y (53e) usando (5*S*)-5-({*terc*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)morfolin-3-ona (190 mg, 0,77 mmol) obtenida en el ejemplo (60b) y metanosulfonato de (5-bromo-2-cloropiridin-3-il)metilo (256 mg, 0,85 mmol) obtenido en el ejemplo (52b) como materiales de partida.

- 45 Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,19 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,07 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 5,12 (1H, d, *J* = 15,8 Hz), 4,67 (1H, dd, *J* = 14,0, 4,3 Hz), 4,38 (1H, d, *J* = 15,8 Hz), 4,17-3,98 (5H, m), 3,79-3,70 (1H, m).

(60d) 5-Cloro-2-metoxi-*N*-[(10a*S*)-7-oxo-7,8,10a,11-tetrahidro-5*H*,10*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-3-il]bencensulfonamida

El compuesto del título (68,6 mg, rendimiento: 410) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (53g) usando 5-cloro-2-metoxi-*N*-[(10a*S*)-7-oxo-7,8,10a,11-tetrahidro-5*H*,10*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*]pirido[3,2-

f[1,4]oxazepin-3-il]bencensulfonamida (115 mg, 0,38 mmol) obtenida en el ejemplo (60c) y 5-cloro-2-metoxibencensulfonamida (119 mg, 0,54 mmol) obtenida en el ejemplo (53f) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,24 (1H, s a), 7,75 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,69-7,64 (2H, m), 7,44 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,27-7,21 (1H, m), 5,00 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 4,56 (1H, dd, $J = 13,1, 2,7$ Hz), 4,27 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,11-3,93 (5H, m), 3,86 (3H, s), 3,71 (1H, dd, $J = 13,1, 8,8$ Hz).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 440 (M+H), 442 (M+2+H).

Ejemplo 61: 2-Etoxi-5-fluoro-*N*-[(10a*S*)-7-oxo-7,8,10a,11-tetrahidro-5*H*,10*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-3-il]bencensulfonamida (61a) de (10a*S*)-3-amino-10a,11-dihidro-5*H*,10*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-7(8*H*)-ona

El compuesto del título (114,5 mg, rendimiento: 69 % en 2 etapas) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (52e) usando (10a*S*)-3-bromo-10a,11-dihidro-5*H*,10*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-7(8*H*)-ona (210 mg, 0,70 mmol) obtenida en el ejemplo (60c) como material de partida.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 7,63 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 5,23 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 4,42 (1H, dd, $J = 12,1, 2,4$ Hz), 4,21-4,08 (2H, m), 4,06-3,92 (4H, m), 3,86 (1H, dd, $J = 11,5, 3,6$ Hz), 3,58 (2H, s a).

(61b) Cloruro de 5-fluoro-2-etoxibencenosulfonilo

Al ácido clorosulfónico (30,0 ml, 451 mmol) se le añadió 1-etoxi-4-fluorobenceno (10,33 ml, 73,7 mmol) a -12°C durante 10 minutos, la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 30 minutos y posteriormente se agitó en un baño de agua helada durante 1 hora.

La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua helada (aproximadamente 300 ml), seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 4/1). Al sólido obtenido se le añadió n-hexano, y la suspensión se enfrió en un baño de agua helada. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con n-hexano y luego se secó para obtener el compuesto del título (7,69 g, rendimiento: 44 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 7,70 (1H, dd, $J = 7,4, 3,1$ Hz), 7,41-7,36 (1H, m), 7,07 (1H, dd, $J = 9,4, 3,9$ Hz), 4,26 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 1,55 (3H, t, $J = 6,8$ Hz).

(61c) 2-Etoxi-5-fluoro-*N*-[(10a*S*)-7-oxo-7,8,10a,11-tetrahidro-5*H*,10*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-3-il]bencensulfonamida

El compuesto del título (50,9 mg, rendimiento: 660) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (27d) usando (10a*S*)-3-amino-10a,11-dihidro-5*H*,10*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-7(8*H*)-ona (41,5 mg, 0,18 mmol) obtenida en el ejemplo (61a) y cloruro de 5-fluoro-2-etoxibencenosulfonilo (48,3 mg, 0,19 mmol) obtenido en el ejemplo (61b) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,11 (1H, s a), 7,77 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,54 (1H, dd, $J = 7,9, 3,0$ Hz), 7,50-7,41 (2H, m), 7,23 (1H, dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz), 4,99 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 4,54 (1H, dd, $J = 13,4, 3,0$ Hz), 4,25 (1H, dd, $J = 15,8$ Hz), 4,14 (2H, q, $J = 6,9$ Hz), 4,10-3,98 (4H, m), 3,97-3,93 (1H, m), 3,72 (1H, dd, $J = 12,8, 8,5$ Hz), 1,22 (3H, t, $J = 7,0$ Hz).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 438 (M+H).

Ejemplo 62: [(2-Etoxi-5-fluorofenil)sulfonil][(10a*S*)-7-oxo-7,8,10a,11-tetrahidro-5*H*,10*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-3-il]azanida de potasio (sal de potasio del ejemplo 61)

El compuesto del título (32,1 mg, rendimiento: 990) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo 33 usando 2-etoxi-5-fluoro-*N*-[(10a*S*)-7-oxo-7,8,10a,11-tetrahidro-5*H*,10*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-3-il]bencensulfonamida (29,8 mg, 0,068 mmol) obtenida en el ejemplo (61c) como material de partida.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7,45-7,40 (2H, m), 7,19 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,08 (1H, td, $J = 8,5, 3,2$ Hz), 6,94 (1H, dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz), 4,90 (1H, dd, $J = 14,6$ Hz), 4,33 (1H, dd, $J = 12,5, 2,1$ Hz), 4,08-3,86 (7H, m), 3,78-3,71 (2H, m), 1,09 (3H, t, $J = 7,0$ Hz).

Ejemplo 63: 5-Cloro-*N*-[(10a*S*)-7-oxo-7,8,10a,11-tetrahidro-5*H*,10*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-3-il]-2-(trifluorometoxi)benzene-1-sulfonamida

El compuesto del título (38,0 mg, rendimiento: 520) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (27d) usando (10a*S*)-3-amino-10a,11-dihidro-5*H*,10*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-7(8*H*)-ona

(35,1 mg, 0,15 mmol) obtenida en el ejemplo (61a) y cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo (49,5 mg, 0,16 mmol) obtenido en el ejemplo (32a) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,72 (1H, s a), 7,91 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,61 (1H, dd, $J = 8,8, 1,5$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 5,03 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,56 (1H, dd, $J = 13,4, 2,4$ Hz), 4,25 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,12-3,92 (5H, m), 3,73 (1H, dd, $J = 12,8, 8,5$ Hz).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 494 (M+H), 496 (M+2+H).

Ejemplo 64: 5-Cloro-2-metoxi-*N*-[(10a*S*)-9-metil-7-oxo-7,8,9,10,10a,11-hexahidro-5*H*-pirazino[2,1-*c*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-3-il]bencensulfonamida (64a) de (6*S*)-4-bencil-6-(hidroximetil)piperazin-2-ona

A una mezcla de (4*R*)-4-formil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (4,00 g, 17,4 mmol), *N*-bencilglicinato de etilo (6,42 ml, 34,9 mmol) y ácido acético (2,00 ml, 34,9 mmol) en metanol (60 ml) se le añadió cianoborohidruro de sodio (1,64 g, 26,2 mmol) de modo discontinuo durante 10 minutos con refrigeración en hielo, la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió carbonato de potasio hasta que se detuvo la generación de gas y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un rato. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó añadiendo agua (50 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml) y, a continuación, se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Las capas orgánicas se reunieron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 90/10-70/30) para obtener (4*S*)-4-[(bencil(2-etoxi-2-oxoetil)amino)metil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (4,56 g, rendimiento: 64 %).

A una solución de (4*S*)-4-[(bencil(2-etoxi-2-oxoetil)amino)metil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (4,40 g, 10,8 mmol) obtenida en la etapa anterior en metanol (50 ml) se le añadió ácido clorhídrico 5,0 mol/l (5 ml, 25 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 26,5 horas en un baño de aceite. Tras enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 1/3 de volumen y se diluyó añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta que se volvió débilmente básica, seguido de extracción con cloruro de metileno cuatro veces. Las capas orgánicas se reunieron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (cloruro de metileno/metanol = 100/0-90/10) para obtener el compuesto del título (1,47 g, rendimiento: 62 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 7,37-7,28 (5H, m), 6,70 (1H, s a), 3,65-3,61 (2H, m), 3,55-3,51 (2H, m), 3,41 (1H, s a), 3,21 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 3,09 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 2,72 (1H, dd, $J = 12,1, 4,3$ Hz), 2,61 (1H, dd, $J = 12,1, 5,1$ Hz).

(64b) (3*S*)-3-([(Terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-5-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de (6*S*)-4-bencil-6-(hidroximetil)piperazin-2-ona (1,42 g, 6,45 mmol) obtenida en el ejemplo (64a), dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,69 g, 7,74 mmol) e hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (contenido de agua: 50 %, 500 mg) en metanol (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas a presión normal en una atmósfera de hidrógeno. El hidrógeno del recipiente de reacción se sustituyó por nitrógeno y, a continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite 545(R). El disolvente del filtrado se destiló a presión reducida, el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (cloruro de metileno/metanol = 100/0-95/5) para obtener (3*S*)-3-(hidroximetil)-5-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,31 g, rendimiento: 88 %).

A una solución de (3*S*)-3-(hidroximetil)-5-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,30 g, 5,65 mmol) obtenida en la etapa anterior en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se le añadió imidazol (0,846 g, 12,4 mmol) y *tert*-butildimetilclorosilano (0,936 g, 6,21 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 23 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (cloruro de metileno/metanol = 100/0-97/3) para obtener el compuesto del título (1,91 g, rendimiento: 98 %).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 6,26 (1H, s a), 4,23-3,55 (5H, m), 3,45 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 3,23-3,10 (1H, m), 1,47 (9H, s), 0,90 (9H, s), 0,07 (6H, s).

(64c) (10a5)-3-Bromo-7-oxo-7,8,10a,11-tetrahidro-5*H*-pirazino[2,1-*c*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-9(10*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título (396 mg, rendimiento: 19 % en 2 etapas) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en los ejemplos (52c) y (52d) usando (3*S*)-3-([(Terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-5-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,20 g, 3,49 mmol) obtenido en el ejemplo (64b) y metanosulfonato de (5-bromo-2-cloropiridin-3-il)metilo (1,00 g, 3,33 mmol) obtenido en el ejemplo (52b) como materiales de partida.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,22 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 5,29 (1H, d, $J = 15,3$ Hz), 4,62-4,56 (1H, m), 4,17-4,01 (5H, m), 3,90-3,70 (2H, m), 1,45 (9H, s).

(64d) (10aS)-3-Bromo-9-metil-9,10,10a,11-tetrahidro-5H-pirazino[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7(8H)-ona

- 5 A una disolución de (10aS)-3-bromo-7-oxo-7,8,10a,11-tetrahidro-5H-pirazino[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-9(10H)-carboxilato de *tert*-butilo (335 mg, 0,84 mmol) obtenida en el ejemplo (64c) en metanol (2 ml) se le añadió una disolución 4,0 mol/l de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 ml, 16 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 3 horas. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio con refrigeración en hielo, seguida de una extracción con un disolvente mixto de cloruro de metileno/metanol = 5/1 seis veces. Las capas orgánicas se reunieron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro.
- 10 Tras filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener (10aS)-3-bromo-9,10,10a,11-tetrahidro-5H-pirazino[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7(8H)-ona (201 mg, 80 %).

- 15 A una disolución de (10aS)-3-bromo-9,10,10a,11-tetrahidro-5H-pirazino[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7(8H)-ona (158 mg, 0,53 mmol) obtenida en la etapa anterior en un disolvente mixto de 1,2-dicloroetano (10 ml) y metanol (1 ml) se le añadió una disolución acuosa al 37 % de formaldehído (0,047 ml, 2,65 mmol) y ácido acético (0,036 ml, 0,63 mmol) con refrigeración en hielo, seguida de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (449 mg, 2,12 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 5 horas. La mezcla se diluyó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguida de una extracción con cloruro de metileno tres veces. Las capas orgánicas se reunieron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (159 mg, 96 %).

- 20 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,21 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,82 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 5,28 (2H, d, $J = 15,3$ Hz), 4,49 (1H, dd, $J = 12,9, 2,7$ Hz), 4,10 (1H, dd, $J = 12,9, 6,7$ Hz), 4,02-3,97 (2H, m), 3,08 (2H, s), 2,79 (1H, dd, $J = 12,1, 4,7$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 12,1, 5,9$ Hz), 2,29 (3H, s).

(64e) 5-Cloro-2-metoxi-*N*-[(10aS)-9-metil-7-oxo-7,8,9,10,10a,11-hexahidro-5H-pirazino[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-il]bencensulfonamida

- 25 El compuesto del título (36 mg, rendimiento: 28 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo (53g) usando (10aS)-3-bromo-9,10,10a,11-tetrahidro-5H-pirazino[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7(8H)-ona (90 mg, 0,29 mmol) obtenida en el ejemplo (64d) y 5-cloro-2-metoxibencensulfonamida (77 mg, 0,35 mmol) obtenida en el ejemplo (53f) como materiales de partida.

- 30 Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,81 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,55-7,53 (2H, m), 7,15 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,12 (1H, d, $J = 15,3$ Hz), 4,58-4,54 (1H, m), 4,22 (1H, d, $J = 15,3$ Hz), 4,03-4,01 (2H, m), 3,93 (3H, s), 3,14 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,97 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,91-2,88 (1H, m), 2,65-2,62 (1H, m), 2,30 (3H, s).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 453 (M+H), 455 (M+2+H).

Ejemplo 65: [(5-Cloro-2-metoxifenil)sulfonil][(10aS)-9-metil-7-oxo-7,8,9,10,10a,11-hexahidro-5H-pirazino[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-il]azanida de potasio (sal de potasio del ejemplo 64)

- 35 El compuesto del título (12,5 mg, rendimiento: 77 %) se obtuvo por producción según el procedimiento descrito en el ejemplo 33 usando 5-cloro-2-metoxi-*N*-[(10aS)-9-metil-7-oxo-7,8,9,10,10a,11-hexahidro-5H-pirazino[2,1-c]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-il]bencensulfonamida (15 mg, 0,033 mmol) obtenida en el ejemplo (64e) como material de partida.

- 40 Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 7,64 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,39 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,32 (1H, dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 6,97 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,88 (1H, d, $J = 14,9$ Hz), 4,38-4,31 (2H, m), 3,96 (1H, d, $J = 14,9$ Hz), 3,86 (1H, s), 3,74 (1H, dd, $J = 12,3, 6,8$ Hz), 3,65 (3H, s), 2,88-2,85 (2H, m), 2,72-2,69 (1H, m), 2,16 (3H, s).

Ejemplos de ensayo

Ejemplo de ensayo 1: Ensayo inhibidor de la actividad TNAP

- 45 Se transfectaron células COS1 (DS Pharma Biomedical Co., Ltd.) con TNAP humana (OriGene Technologies, Inc.) utilizando el reactivo Lipofectamine LTX & Plus (Invitrogen Corp.). Al día siguiente, se sustituyó el medio por otro nuevo y las células se cultivaron en una incubadora durante 3 días. Después de 3 días, se recogió el sobrenadante del cultivo y se concentró por centrifugación a 5000 g durante 30 minutos utilizando Amicon 14, corte 10^4 (Merck Millipore). El sobrenadante concentrado del cultivo se dializó contra 5 l de Tris 50 mM/NaCl 200 mM/MgCl $_2$ 1 mM/ZnCl $_2$ 20 μM dos veces y se utilizó como fuente de enzimas (solución enzimática). El sustrato pNPP (ProteoChem Inc.) se ajustó a 3,1 mM con agua Milli-Q, y se añadió una solución de cada compuesto de ensayo disuelto en dimetilsulfóxido (DMSO; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) mediante 6 diluciones en serie a una proporción común de 5 veces a partir de 100 μM , o DMSO a una concentración final del 1 % en volumen. Se añadió la solución enzimática ajustada a 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ con un tampón de ensayo (Tris 200 mM/MgCl $_2$ 2 mM/ZnCl $_2$ 0,04 mM/Tween 20 al 0,01 %) en la misma cantidad de la solución de sustrato y se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos. A continuación, se midió la absorbancia

(ABS: 405 nm) con un lector de microplacas (modelo plus 384, Molecular Devices, LLC) y se calculó la concentración de p-nitrofenol producido. La inhibición de la actividad de la TNAP humana por el compuesto de ensayo se evaluó en función de la concentración CI_{50} en la que cada compuesto de ensayo suprimió el 50 % de la producción de p-nitrofenol.

5 Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

Compuesto del ejemplo n.º	CI_{50} (nM)
1	2,6
3	2,4
5	2,8
6	5,9
7	6,5
9	3,4
11	12,6
12	8,5
13	5,1
14	3,6
16	3,5
17	6,9
18	2,8
20	4,2
21	3,0
23	5,7
Compuesto del ejemplo n.º	CI_{50} (nM)
24	2,3
26	29,4
27	13,2
28	1,2
29	7,1
30	0,9

Compuesto del ejemplo n.º	Cl ₅₀ (nM)
31	1,2
32	0,9
34	1,6
35	0,9
36	1,5
37	1,4
39	2,4
40	5,8
41	0,4
42	0,4
44	0,8
45	2,0
46	0,5
47	1,5
48	0,6
50	0,5
52	2,2
53	4,3
54	1,1
56	1,4
Compuesto del ejemplo n.º	Cl ₅₀ (nM)
58	3,8
59	1,4
60	3,3
61	0,6
63	1,4
64	1,8

El compuesto de la presente invención presenta una excelente inhibición de la actividad TNAP humana y es útil como agente farmacéutico para el tratamiento o la profilaxis de la calcificación ectópica.

Ejemplo de ensayo 2: Ensayo de inhibición específica de la actividad TNAP

Se transfectaron células COS1 (DS Pharma Biomedical Co., Ltd.) con TAP humana (fosfatasa alcalina del intestino delgado, adquirida a OriGene Technologies, Inc.) o PLAP humana (fosfatasa alcalina placentaria, adquirida a OriGene Technologies, Inc.) utilizando el reactivo Lipofectamine LTX & Plus (Invitrogen Corp.). Al día siguiente, se sustituyó el medio por otro nuevo y las células se cultivaron en una incubadora durante 3 días. Después de 3 días, se recogió el sobrenadante del cultivo y se concentró por centrifugación a 5000 g durante 30 minutos utilizando Amicon 14, corte 10⁴ (Merck Millipore). El sobrenadante concentrado del cultivo se dializó contra 5 l de Tris 50 mM/NaCl 200 mM/MgCl₂ 1 mM/ZnCl₂ 20 µM dos veces y se utilizó como fuente de enzimas (solución enzimática). El sustrato pNPP (ProteoChem Inc.) se ajustó a 3,1 mM con agua Milli-Q, y se añadió una solución de cada compuesto de ensayo disuelto en dimetilsulfóxido (DMSO; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) mediante 6 diluciones en serie a una proporción común de 5 veces a partir de 100 µM, o DMSO a una concentración final del 1 % en volumen. Se añadió la solución enzimática de IAP humana o PLAP humana ajustada a 2 µg/ml con un tampón de ensayo (Tris 200 mM/MgCl₂ 2 mM/ZnCl₂ 0,04 mM/Tween 20 al 0,01 %) en la misma cantidad de la solución de sustrato y se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos. A continuación, se midió la absorbancia (ABS: 405 nm) con un lector de microplacas (modelo plus 384, Molecular Devices, LLC) y se calculó la concentración de p-nitrofenol producido. La inhibición de la actividad de la IAP o la PLAP humanas por el compuesto de ensayo se evaluó en función de la concentración CI₅₀ en la que cada compuesto de ensayo suprimió el 50 % de la producción de p-nitrofenol.

El compuesto de la presente invención presenta una excelente inhibición específica de la actividad TNAP y es útil como fármaco para el tratamiento o la prevención de la calcificación ectópica.

Ejemplo de ensayo 3: Ensayo inhibidor de la actividad TNAP plasmática en un ratón B6 (Charles River Laboratories Japan, Inc.)

Después de la toma de muestras de sangre de la vena de la cola utilizando un tubo capilar para hematocrito tratado con heparina (EM Meister Hematocrit Capillary Tube, AS ONE Corp.) (como muestra antes de la administración del compuesto), se administró cada compuesto de ensayo suspendido en una solución de metilcelulosa al 0,5 % (el polvo se adquirió en Wako Pure Chemical Industries, Ltd. y se ajustó al 0,5 % con agua destilada de Otsuka) por vía oral al ratón. A 1, 2, 4, 6 y 24 horas después de la administración, se extrajo sangre de la vena de la cola utilizando un tubo capilar para hematocrito tratado con heparina para obtener una muestra de plasma. La muestra de plasma se añadió a un tampón de ensayo (Tris 1 M, MgCl₂ 1 M, ZnCl₂ 20 mM y agua, pH 7,5) y la mezcla se dejó reposar durante 5 minutos. A continuación, se midió la absorbancia a 405 nm y se utilizó como blanco. Se añadió el sustrato pNPP a la muestra de plasma y se incubó a temperatura ambiente durante 180 minutos. A continuación, se midió la absorbancia (ABS: 405 nm) con un lector de microplacas (modelo plus 384, Molecular Devices, LLC) y se calculó la concentración de p-nitrofenol producido. El blanco se restó de todos los valores de medición para calcular la actividad TNAP en cada punto temporal, definiéndose como el 100 % la actividad TNAP de la muestra antes de la administración del compuesto. El efecto farmacéutico del compuesto de ensayo se evaluó mediante la inhibición promedio de la actividad plasmática de la ALP (que contiene un 80-90 % de TNAP) durante 6 horas, de 0 a 6 horas después de la administración del compuesto de ensayo. Se calculó según la expresión siguiente:

$$100 - \left(\frac{\text{actividad ALP plasmática en 0 h} + \text{actividad ALP plasmática en 1 h} + \text{actividad ALP plasmática en 2 h} + \text{actividad ALP plasmática en 4 h} + \text{actividad ALP plasmática en 6 h}}{5} \right) \times 100$$

Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Compuesto del ejemplo n.º	Dosis (mg/kg)	Inhibición de ALP plasmática (% de inhibición promedio en 6 h)
2	1	34,4
4	1	40,7
8	3	29,4
10	3	43,3
15	3	61,4

Compuesto del ejemplo n.º	Dosis (mg/kg)	Inhibición de ALP plasmática (% de inhibición promedio en 6 h
19	3	27,5
22	3	28,4
25	3	55,5
33	0,3	59,0
38	0,3	65,5
43	0,3	65,5
49	1	52,8
51	1	59,7
55	1	65,7
62	1	76,0

El compuesto de la presente invención presenta un excelente efecto inhibidor de TNAP *in vivo* y es útil como agente farmacéutico para el tratamiento o la profilaxis de la calcificación ectópica.

Ejemplo de ensayo 4: Ensayo *in vivo* contra la calcificación en el modelo de calcificación inducida por vitamina D

- 5 A un ratón DBA/2 (macho, de 6 semanas de edad en el momento del ensayo, Charles River Laboratories Japan, Inc.) se le suministra pienso en polvo (pienso en polvo FR-2, Funabashi Farm Co., Ltd.) que contiene cada compuesto de ensayo. Se administran 3,75 mg/kg de colecalciferol (Sigma-Aldrich Corp.) por vía intraperitoneal durante 3 días a partir del día siguiente. Siete días después de la última administración de colecalciferol, se sacrifica al animal y se toman muestras de la aorta torácica y del riñón. Las muestras de tejido se liofilizan (FREEZE DRYER, FRD-50M, Iwaki Asahi Techno Glass Corp.). A continuación, se añade ácido fórmico al 10 % (solución no diluida adquirida en Kishida Chemical Co., Ltd. y ajustada al 10 % con agua Milli-Q) a cada muestra de tejido, que después se homogeneiza utilizando el QIAGEN Retsch MM300 TissueLyser (Qiagen N.V.). El homogeneizado se centrifuga y el sobrenadante se utiliza como muestra. La concentración de calcio en la muestra se mide como absorbancia (ABS 612 nm, lector de microplacas, modelo plus 384, Molecular Devices, LLC) utilizando el kit de ensayo de calcio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) para calcular la cantidad de calcio en el tejido.

El compuesto de la presente invención presenta un excelente efecto contra la calcificación y es útil como agente terapéutico para el tratamiento o la prevención de la calcificación ectópica.

Ejemplo de ensayo 5: Ensayo de contra la calcificación *in vivo* en un ratón nefrectomizado

- 20 Se adquiere un ratón DBA/2 nefrectomizado 5/6 (macho, 8 semanas de edad) de CLEA Japan, Inc. A este ratón se le suministra una dieta con un 1,2 % de alto contenido en fósforo (Oriental Yeast Co., Ltd.). Cada compuesto de ensayo suspendido en una solución de metilcelulosa al 0,5 % (polvo adquirido en Wako Pure Chemical Industries, Ltd. ajustado al 0,5 % con agua destilada de Otsuka) se administra por vía oral dos veces al día durante tres meses. Al cabo de tres meses, se sacrifica al animal y se toma una muestra del riñón. La muestra de tejido se liofiliza (FREEZE DRYER, FRD-50M, Iwaki Asahi Techno Glass Corp.). A continuación, se añade ácido fórmico al 10 % (solución no diluida adquirida en Kishida Chemical Co., Ltd. y ajustada al 10 % con agua Milli-Q) a la muestra de tejido, que se homogeneiza utilizando el QIAGEN Retsch MM300 TissueLyser (Qiagen N.V.). El homogeneizado se centrifuga y el sobrenadante se utiliza como muestra. La concentración de calcio en la muestra se mide como absorbancia (ABS 612 nm, lector de microplacas, modelo plus 384, Molecular Devices, LLC) utilizando el kit de ensayo de calcio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) para calcular la cantidad de calcio en el tejido.

- 30 El compuesto de la presente invención presenta un excelente efecto contra la calcificación y es útil como fármaco para el tratamiento o la profilaxis de la calcificación ectópica.

Ejemplo de ensayo 6: Ensayo farmacocinético

El ensayo farmacocinético puede realizarse según un procedimiento bien conocido en el campo de la farmacodinámica.

Cada compuesto de ensayo se suspendió en una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5 %. La suspensión obtenida se administró por vía oral a una dosis en un intervalo apropiado (por ejemplo, de 0,01 mg/kg a 10 mg/kg) a un animal (por ejemplo, un ratón, una rata, un perro o un mono cynomolgus) que suele utilizarse en los ensayos farmacocinéticos. Además, el compuesto de ensayo se disolvió en solución salina. La solución obtenida se administró por vía intravenosa (por ejemplo, a través de la vena de la cola, la vena cefálica o la vena safena) en una dosis en un intervalo apropiado (por ejemplo, de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg) a un animal (por ejemplo, un ratón, una rata, un perro o un mono cynomolgus) que suele utilizarse en los ensayos farmacocinéticos. Transcurridos un tiempo determinado (por ejemplo, 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas) desde la administración, se extrajo sangre de un punto de extracción adecuado (por ejemplo, la vena yugular, la vena cefálica o la vena safena). La sangre obtenida se centrifugó para preparar una muestra de plasma. La concentración del compuesto de ensayo contenido en la muestra de plasma se midió mediante un análisis cuantitativo utilizando un cromatógrafo líquido-espectrómetro de masas (LC-MS/MS).

La farmacocinética del compuesto de ensayo se evaluó en función de la concentración plasmática máxima (C_{máx}), el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo del fármaco (AUC), el aclaramiento total (CL) y la biodisponibilidad, y se analizó utilizando software (Phoenix, etc.). La C_{máx} representa la concentración plasmática máxima del compuesto de ensayo administrado por vía oral. El AUC se calculó según la regla del trapecio a partir de las concentraciones plasmáticas del compuesto de ensayo desde el momento en que se administró el compuesto de ensayo hasta el momento final en que el compuesto de ensayo era cuantificable. La biodisponibilidad se calculó según la expresión siguiente:

$$\frac{[(AUC \text{ tras la administración oral/dosis de la administración oral}) / (AUC \text{ tras la administración intravenosa/dosis de la administración intravenosa})]}$$

El compuesto de la presente invención presenta una excelente farmacocinética (C_{máx}, AUC, CL o biodisponibilidad) y es útil como producto farmacéutico (en especial, un producto farmacéutico para el tratamiento o la prevención de la calcificación ectópica).

Ejemplos de preparación

Ejemplo de preparación 1: Cápsula

Compuesto del ejemplo 1	50 mg
Lactosa	128 mg
Almidón de maíz	70 mg
Estearato de magnesio	2 mg
	250 mg

Se mezcla un polvo con la formulación mencionada y se tamiza a través de un tamiz de malla 60. A continuación, este polvo se introduce en una cubierta para cápsula de gelatina para preparar una cápsula.

Ejemplo de preparación 2: Comprimido

Compuesto del Ejemplo 1	50 mg
Lactosa	126 mg
Almidón de maíz	23 mg
Estearato de magnesio	1 mg

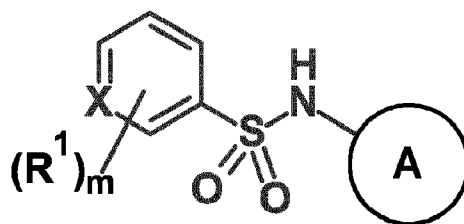
	200 mg
--	--------

Se mezcla un polvo con la formulación antes mencionada, se granula utilizando pasta de almidón de maíz y se seca, seguido de compresión en una máquina para preparar comprimidos y se formaron comprimidos (200 mg cada uno). Este comprimido puede recubrirse, si es necesario.

- 5 El compuesto de piridina representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un excelente efecto inhibidor de TNAP y es útil como producto farmacéutico.

REIVINDICACIONES

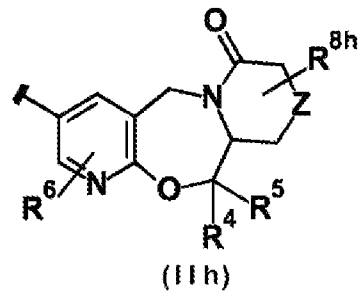
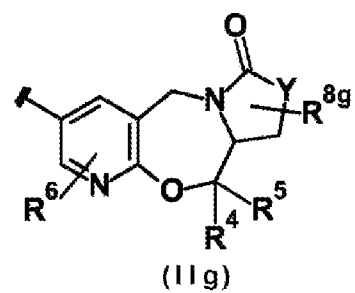
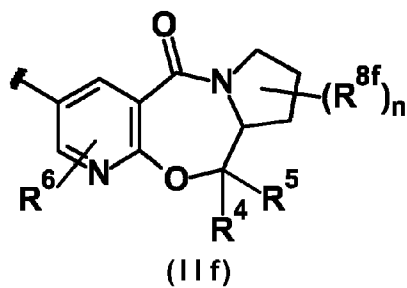
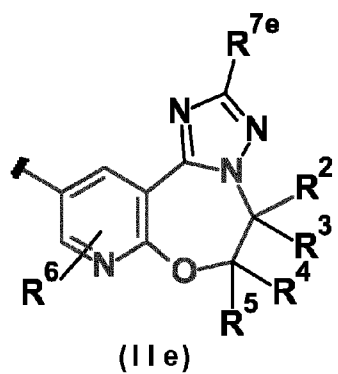
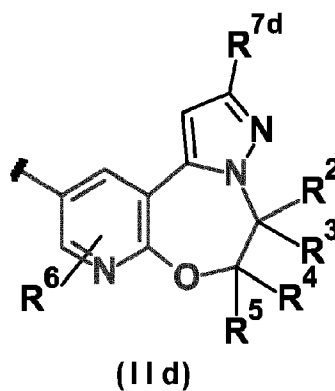
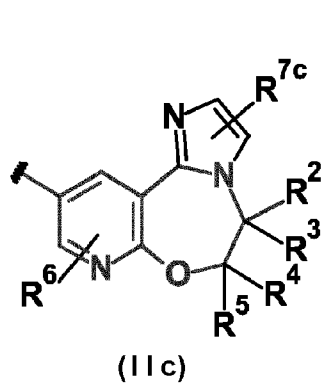
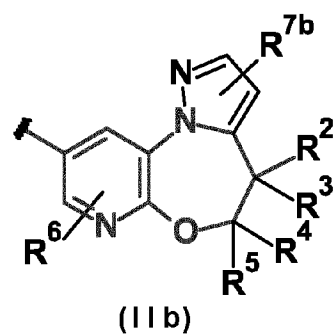
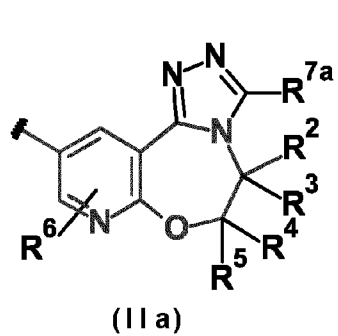
1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

en la que

- 5 X representa -CH=, -C(-R¹)= o -N=,
 cada sustituyente R¹ puede ser igual o diferente y cada uno representa
 un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^B),
 un grupo alcoxi C1-6 (en el que el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^B),
 10 un grupo halo,
 un grupo arilo C6-10 (en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^C),
 15 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre (en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^C),
 un grupo hidroxilo,
 un grupo amino (en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^D),
 20 un grupo carboxilo,
 un grupo alcoxycarbonilo C1-6 (en el que el grupo alcoxycarbonilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^D),
 25 un grupo aminocarbonilo (en el que el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^D), o
 un grupo ciano,
 m representa un número entero seleccionado de 1 a 4,
 30 A representa una de las fórmulas (IIa) a (IIh)



Y representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(-\text{R}^{8g})-$, $-\text{O}-$ o $-\text{N}(-\text{R}^{8g})-$,

Z representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(-\text{R}^{8h})-$, $-\text{O}-$ o $-\text{N}(-\text{R}^{8h})-$,

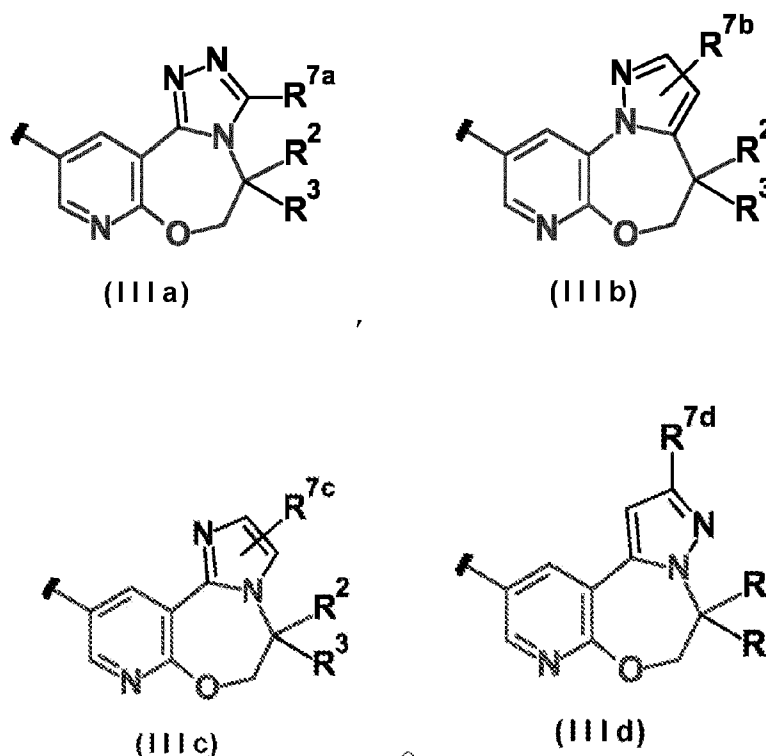
R^2 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno representa

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes sustituyentes:
- un grupo hidroxilo,
- 5 un grupo alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo de sustituyentes A^E,
- un grupo cicloalquilo C3-8 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo de sustituyentes A^F,
- un grupo ariilo C6-10 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo de sustituyentes A^F,
- 10 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes,
- seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo de sustituyentes A^F,
- un grupo carboxilo,
- 15 un grupo alquilcarbonilo C1-6,
- un grupo alcóxicarbonilo C1-6,
- un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes,
- 20 un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes,
- un grupo heterociclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
- un grupo aminocarboniloxi opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes,
- 25 un grupo heterociclicarboniloxi saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
- un grupo halo, y
- un grupo ciano),
- 30 un grupo alquilcarbonilo C1-6 (en el que el grupo alquilcarbonilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^H),
- un grupo carboxilo,
- un grupo alcóxicarbonilo C1-6 (en el que el grupo alcóxicarbonilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^J),
- 35 un grupo aminocarbonilo (en el que el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^J),
- R⁴ y R⁵ representan cada uno un átomo de hidrógeno,
- R⁶ representa
- un átomo de hidrógeno,
- 40 un grupo alquilo C1-6 (R⁶ es un sustituyente carbono del anillo piridinilo, no un sustituyente de nitrógeno) o
- un grupo hidroxilo,
- cada sustituyente R^{7a}-R^{7e} puede ser igual o diferente y cada uno representa
- un átomo de hidrógeno,

- un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^B), o
- un grupo hidroxilo, cada sustituyente R^{8f}-R^{8h} puede ser igual o diferente y cada uno representa un átomo de hidrógeno,
- 5 un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^B),
- un grupo cicloalquilo C3-8 (en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo de sustituyentes A^B),
- un grupo hidroxilo,
- 10 un grupo alcoxi C1-6 (en el que el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo de sustituyentes A^D),
- un grupo cicloalquilo C3-8 (en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo de sustituyentes A^D),
- un grupo carboxilo,
- 15 un grupo alquilcarbonilo C1-6 (en el que el grupo alquilcarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo de sustituyentes A^B),
- un grupo alcóxicarbonilo C1-6 (en el que el grupo alcóxicarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo de sustituyentes A^D),
- 20 un grupo aminocarbonilo (en el que el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),
- un grupo alquilcarboniloxi C1-6 (en el que el grupo alquilcarboniloxi está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halo),
- un grupo aminocarboniloxi (en el que el grupo aminocarboniloxi está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),
- 25 un grupo amino (en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes sustituyentes:
- un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^C,
- 30 un grupo cicloalquilo C3-8 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo de sustituyentes A^C,
- un grupo arilo C6-10 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^K,
- un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo de sustituyentes A^K,
- 35 un grupo alcóxicarbonilo C1-6 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, seleccionados del grupo de sustituyentes A^D, y un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),
- un grupo halo, o
- 40 un grupo ciano
- n representa un número entero seleccionado de 1 a 4, y
- los grupos de sustituyentes representan
- A^B: un grupo hidroxilo,
- un grupo alcoxi C1-6,

- un grupo cicloalquilo C3-8,
un grupo arilo C6-10,
un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
- 5 un grupo carboxilo,
un grupo alcoxicarbonilo C1-6,
un grupo aminocarbonilo (en el que el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),
- 10 un grupo amino (en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),
un grupo halo, y
un grupo ciano;
A^C: un grupo hidroxilo,
un grupo alcoxi C1-6,
- 15 un grupo amino (en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),
un grupo halo, y
un grupo ciano;
A^D: un grupo alquilo C1-6,
- 20 un grupo alcoxi C1-6,
un grupo carboxilo,
un grupo cicloalquilo C3-8,
un grupo arilo C6-10,
un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
- 25 un grupo carboxilo,
un grupo alcoxicarbonilo C1-6,
un grupo aminocarbonilo (en el que el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),
- 30 un grupo halo, y
un grupo ciano;
A^E: un grupo arilo C6-10,
un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y
- 35 un grupo halo;
A^F: un grupo hidroxilo,
un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halo),
un grupo alcoxi C1-6 (en el que el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halo), un grupo halo,
- 40 un grupo amino, y

- un grupo ciano;
- A^H: un grupo hidroxilo,
- un grupo alcoxi C1-6,
- un grupo cicloalquilo C3-8,
- 5 un grupo arilo C6-10,
- un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
- un grupo amino (en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),
- 10 un grupo halo, y
- un grupo ciano;
- A^J: un grupo alcoxi C1-6,
- un grupo cicloalquilo C3-8,
- un grupo arilo C6-10,
- 15 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
- un grupo halo, y
- un grupo ciano,
- A^K: un grupo hidroxilo,
- 20 un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halo),
- un grupo alcoxi C1-6 (en el que el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halo),
- un grupo carboxilo,
- un grupo alcoxycarbonilo C1-6,
- 25 un grupo aminocarbonilo (en el que el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),
- un grupo amino (en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, que pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes),
- un grupo halo, y
- un grupo ciano;
- 30 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
- X representa -CH= o -N=,
- cada sustituyente R¹ puede ser igual o diferente y cada uno representa un grupo alcoxi C1-6 o un grupo halo,
- m representa un número entero seleccionado 1 a 4
- 35 A representa una de las fórmulas (IIIa) a (IIIId)

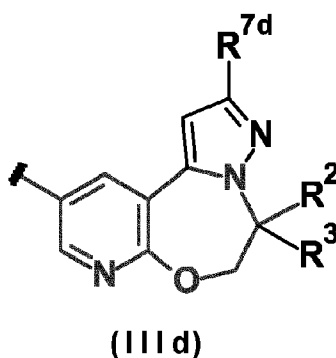


R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-6,

5 cada sustituyente R^{7a}-R^{7d} puede ser igual o diferente y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-6;

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que A tiene la fórmula (IIId)



;

10 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

4. El compuesto según la reivindicación 2 o 3, en el que cada sustituyente R¹ puede ser el mismo o diferente y cada uno representa un grupo etoxi o un grupo fluoro; o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

5. El compuesto según las reivindicaciones 2 a 4, en el que R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

15 6. El compuesto según las reivindicaciones 2 a 5, en el que R^{7d} es un átomo de hidrógeno; o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, que es 5-cloro-N-(5,6-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-10-il)-2-metoxibencensulfonamida, 2-etoxi-5-fluoro-N-[(5S)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-10-il]bencensulfonamida, 5-cloro-2-metoxi-N-[(5S)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-d]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-10-il]piridin-3-sulfonamida; o una sal farmacológicamente aceptable de las mismas.

20

8. Un compuesto según la reivindicación 1, que es 5-cloro-2-metoxi-*N*-(3-metil-5,6-dihidropirido[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazepin-10-il)bencensulfonamida, 5-cloro-*N*-(3-metil-5,6-dihidropirido[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazepin-10-il)-2-metoxibencensulfonamida; o una sal farmacológicamente aceptable de las mismas.
- 5 9. Un compuesto según la reivindicación 1, que es *N*-(5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il)-2-etoxi-5-fluoropiridin-3-sulfonamida o una sal farmacológicamente aceptable de la misma.
10. Un compuesto según la reivindicación 1, que es *N*-(5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il)-2-etoxi-5-fluorobencensulfonamida o una sal farmacológicamente aceptable de la misma.
- 10 11. Un compuesto según la reivindicación 1, que es 2-etoxi-5-fluoro-*N*-[(5*S*)-5-metil-5,6-dihidropirazolo[1,5-*d*]pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-10-il]piridin-3-sulfonamida o una sal farmacológicamente aceptable de la misma.
12. Un compuesto según la reivindicación 1, que es 5-cloro-*N*-[(8*S*,9*aR*)-8-hidroxi-5-oxo-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida o una sal farmacológicamente aceptable de la misma.
- 15 13. Un compuesto según la reivindicación 1, que es 5-cloro-*N*-[(8*R*,9*aR*)-8-hidroxi-5-oxo-8,9,9*a*,10-tetrahidro-5*H*,7*H*-pirido[3,2-*f*]pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepin-3-il]-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida o una sal farmacológicamente aceptable de la misma.
14. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 13, en el que la sal farmacológicamente aceptable es una sal de sodio.
- 20 15. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 13, en el que la sal farmacológicamente aceptable es una sal de potasio.
16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como principio activo.
- 25 17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o una composición según la reivindicación 16, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en calcificación ectópica, pseudoxantoma elástico (PXE), calcificación arterial generalizada de la infancia (CAGI), calcificación de articulaciones y arterias (CALAA), calcificación vascular en ERC/ERCT, calcifilaxis, osificación de ligamentos longitudinales posteriores (OLLP), osificación de ligamentos amarillos (OLA) y estenosis aórtica.
- 30 18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o una composición según la reivindicación 16, para su uso en el tratamiento o la profilaxis del pseudoxantoma elástico (PXE).