

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 480**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.07.2016 PCT/US2016/041345**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2017 WO17007943**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2016 E 16775006 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 3319970**

54 Título: **Derivados de pirido-oxazinona como inhibidores de TNAP**

30 Prioridad:

08.07.2015 US 201562190145 P

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

17.04.2020

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;
YAMAMOTO, YUKO;
SUZUKI, KEISUKE;
INUI, MASAHARU;
IZUMI, MASANORI;
SOMA, KAORI;
PINKERTON, ANTHONY y
SHINOZAKI, TAEKO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 754 480 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirido-oxazinona como inhibidores de TNAP

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos n.º 62/190.145, presentada el 8 de julio de 2015.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de piridina o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una excelente actividad inhibidora de fosfatasa alcalina no específica de tejido (en lo sucesivo, denominada TNAP).

10 La presente invención también se refiere a un agente terapéutico y/o a un agente profiláctico (preferentemente un agente terapéutico) para el pseudoxantoma elástico (PXE), calcificación arterial generalizada de la infancia (GACI), displasia craneometafisaria (CMD), osificación del ligamento amarillo (OYL), osificación del ligamento amarillo, calcificación arterial debido a deficiencia de CD73 (ACDC), calcificación de articulaciones y arterias (CALJA), artrosis deformante, artrosis, anquilosamiento de la articulación, calcificación arterial infantil idiopática (IIAC), espondilitis anquilosante (AS), calcinosis tumoral (TC), heteroplasia ósea progresiva (POH), síndrome de Keutel, calcificación vascular asociada con insuficiencia renal crónica (incluyendo glomerulonefritis, nefropatía por IgA, nefropatía hipertensiva y nefropatía diabética) e hiperplasia paratiroidea secundaria, calcificación metastásica, calcifilaxia, tendinitis calcificada del músculo largo del cuello, fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), estenosis aórtica calcificada, pericarditis calculosa, calcificación vascular aterosclerótica, arteriopatía urémica calcificada (CUA), enfermedad de Kawasaki, calcificación por obesidad y envejecimiento, calcificación arterial tibial, metástasis ósea, calcificación protésica, enfermedad de Paget, calcificación idiopática de los ganglios basales (IBGC), osificación heterotópica (HO), enfermedad de la válvula aórtica calcificada (estenosis de la válvula aórtica), tendinitis calcificada, osificación del ligamento longitudinal posterior (OPLL), osificación del ligamento longitudinal anterior (OALL), hiperostosis esquelética idiopática difusa (DISH), calcificación meniscal o calcificación peritoneal, que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

La presente invención se refiere además a una composición para el tratamiento o profilaxis de las enfermedades anteriormente mencionadas, que comprende el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo, al uso del compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo para la fabricación de un producto farmacéutico para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad y a una composición para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente eficaz del compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo a un mamífero (preferentemente un ser humano).

Descripción de la técnica relacionada

35 La calcificación *in vivo* está estrictamente regulada por el equilibrio de activación entre los osteoblastos y los osteoclastos, las concentraciones de fósforo y calcio en el plasma y la hormona paratiroidea o la vitamina D secretada para mantener la homeostasia de estas concentraciones (Referencia no de Patente 1). La calcificación ectópica se encuentra en enfermedades, por ejemplo, pseudoxantoma elástico (PXE), calcificación arterial generalizada de la infancia (GACI), displasia craneometafisaria (CMD), osificación del ligamento amarillo (OYL), osificación del ligamento amarillo, calcificación arterial debido a deficiencia de CD73 (ACDC), calcificación de articulaciones y arterias (CALJA), artrosis deformante, artrosis, anquilosamiento de la articulación, calcificación arterial infantil idiopática (IIAC), espondilitis anquilosante (AS), calcinosis tumoral (TC), heteroplasia ósea progresiva (POH), síndrome de Keutel, calcificación vascular asociada con insuficiencia renal crónica (incluyendo glomerulonefritis, nefropatía por IgA, nefropatía hipertensiva y nefropatía diabética) e hiperplasia paratiroidea secundaria, calcificación metastásica, calcifilaxia, tendinitis calcificada del músculo largo del cuello, fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), estenosis aórtica calcificada, pericarditis calculosa, calcificación vascular aterosclerótica, arteriopatía urémica calcificada (CUA), enfermedad de Kawasaki, calcificación por obesidad y envejecimiento, calcificación arterial tibial, metástasis ósea, calcificación protésica, enfermedad de Paget, calcificación idiopática de los ganglios basales (IBGC), osificación heterotópica (HO), enfermedad de la válvula aórtica calcificada (estenosis de la válvula aórtica), tendinitis calcificada, osificación del ligamento longitudinal posterior (OPLL), osificación del ligamento longitudinal anterior (OALL), hiperostosis esquelética idiopática difusa (DISH), calcificación meniscal y calcificación peritoneal. En estas patologías, la calcificación de tejidos (vasos sanguíneos, tejidos blandos, etc.) que normalmente no están calcificados está provocada por el fallo del mecanismo regulador mencionado anteriormente y se sabe que provoca una reducción significativa de la calidad de vida (QOL) debido a la limitación de la actividad y el aumento de riesgo cardiovascular (Referencias no de patente 2 y 3). Ningún agente terapéutico existente es eficaz para la calcificación ectópica. Por consiguiente, hay una gran necesidad médica no satisfecha para estas enfermedades (Referencia no de patente 4).

TNAP, una de las fosfatasas alcalinas, incluye formas unidas a la membrana y secretorias. TNAP se expresa en el hueso, el hígado y el riñón y está altamente expresada, particularmente, en las vesículas de matriz de los condrocitos y osteoblastos. Se sabe que esta enzima desempeña un papel importante en la calcificación *in vivo* mediante la

degradación del pirofosfato, que es un factor endógeno anti-calcificación (Referencia no de patente 5). Una gran cantidad de estudios demuestra el nivel de expresión aumentado o la actividad elevada de TNAP en sitios de lesión de calcificación ectópica y la calcificación ectópica también se produce en ratones que sobreexpresan TNAP humano, lo que sugiere la importancia de TNAP para la calcificación ectópica (Referencias no de patente 6 y 7). Por consiguiente, se considera que la inhibición de TNAP eleva las concentraciones de pirofosfato en la sangre y en tejidos y suprime la calcificación ectópica (Referencia no de patente 8).

Se sabe que algunos compuestos tienen actividad inhibitoria de TNAP (véanse, por ejemplo, las Referencias de patente 1 y 2 y, Referencias no de patente 9 a 12). Entre ellos, se desvelan compuestos que tienen parcialmente un esqueleto común. Sin embargo, aun no se ha desvelado un compuesto que tenga un anillo de 7 miembros condensado con un anillo de piridina.

[Referencias de patentes]

[Referencia de patente 1] Publicación internacional n.º WO 2009/017863 (PCT/US2008/063106)

[Referencia de patentes 2] Publicación internacional n.º WO 2013/126608 (Publicación de Patente de los Estados Unidos n.º 2015-0011551)

[Referencias no de patente]

[Referencia no de patente 1] J. Bone Miner Res, 2006, vol. 24, págs. 176-181

[Referencia no de patente 2] Clin. Kidney J., 2014, vol. 7, págs. 167-173

[Referencia no de patente 3] Eur. Heart J., 2014, vol. 35, págs. 1515-1525.

[Referencia no de patente 4] Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis., 2014, vol. 7, págs. 161-168

[Referencia no de patente 5] J. Histochem. Cytochem., 2002, vol. 50, págs. 333-340

[Referencia no de patente 6] J. Am. Soc. Nephrol., 2004, vol. 15, págs. 1392-1401

[Referencia no de patente 7] J. Bone Miner Res, 2013, vol. 7, págs. 1587-1598

[Referencia no de patente 8] J. Bone Miner Res, 2007, vol. 22, págs. 1700-1710

[Referencia no de patente 9] Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, vol. 19, págs. 222-225

[Referencia no de patente 10] J. Med. Chem., 2009, vol. 52, págs. 6919-6925

[Referencia no de patente 11] Bioorg. Med. Chem., 2013, vol. 21, págs. 7981-7987

[Referencia no de patente 12] J. Bone Miner Res, 2015, vol. 30, págs. 824-836

Sumario de la invención

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

Específicamente, el compuesto de la presente invención tiene excelentes propiedades en términos de actividad inhibitoria de TNAP, solubilidad, permeabilidad de la membrana celular, capacidad de absorción oral, concentración en sangre, estabilidad metabólica, penetración de tejidos, biodisponibilidad (en adelante, 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 farmacológica, seguridad (por ejemplo, cardiotoxicidad o hepatotoxicidad), etc. y es útil como un producto farmacéutico [en particular, un producto farmacéutico para el tratamiento o la profilaxis (preferentemente el tratamiento) de pseudoxantoma elástico (PXE), calcificación arterial generalizada de la infancia (GACI), displasia craneometáforica (CMD), osificación del ligamento amarillo (OYL), osificación del ligamento amarillo, calcificación arterial debido a deficiencia de CD73 (ACDC), calcificación de articulaciones y arterias (CALJA), artrosis deformante, artrosis, anquilosamiento de la articulación, calcificación arterial infantil idiopática (IIAC), espondilitis anquilosante (AS), calcinosis tumoral (TC), heteroplasia ósea progresiva (POH), síndrome de Keutel, calcificación vascular asociada con insuficiencia renal crónica (incluyendo glomerulonefritis, nefropatía por IgA, nefropatía hipertensiva y nefropatía diabética) e hiperplasia paratiroidea secundaria, calcificación metastásica, calcifilaxia, tendinitis calcificada del músculo largo del cuello, fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), estenosis aórtica calcificada, pericarditis calcilosa, calcificación vascular aterosclerótica, arteriopatía urémica calcificada (CUA), enfermedad de Kawasaki, calcificación por obesidad y envejecimiento, calcificación arterial tibial, metástasis ósea, calcificación protésica, enfermedad de Paget, calcificación idiopática de los ganglios basales (IBGC), osificación heterotópica (HO), enfermedad de la válvula aórtica calcificada (estenosis de la válvula aórtica), tendinitis calcificada, osificación del ligamento longitudinal posterior (OPLL), osificación del ligamento longitudinal anterior (OALL), hiperostosis esquelética idiopática difusa (DISH), calcificación meniscal o calcificación peritoneal].

La presente invención proporciona:

(1) un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I):

- un grupo alcóxicarbonilo C1-6,
 un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes, un grupo heterocíclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo aminocarboniloxi opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes, un grupo heterocíclicarboniloxi saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo halógeno y un grupo ciano), o
- un grupo heterocíclicilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre (en el que el grupo heterocíclicilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes sustituyentes:
- un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser grupos halógenos iguales o diferentes, un grupo cicloalquilo C3-8 opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser grupos halógenos iguales o diferentes, un grupo alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser grupos halógenos iguales o diferentes, un grupo arilo C6-10, un grupo heterocíclicilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes, un grupo heterocíclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo aminocarboniloxi opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes, un grupo heterocíclicarboniloxi saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo halógeno y un grupo ciano),
- R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno representan un átomo de hidrógeno,
 un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes sustituyentes:
 un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo sustituyente A^C, un grupo cicloalquilo C3-8 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo sustituyente A^B, un grupo arilo C6-10 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre el grupo sustituyente A^B, un grupo heterocíclicilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre el grupo sustituyente A^B, un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo C1-6, un grupo alcóxicarbonilo C1-6, un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes,
 un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes, un grupo heterocíclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo aminocarboniloxi opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes, un grupo heterocíclicarboniloxi saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo halógeno y un grupo ciano),
 un grupo arilo C6-10 (en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes sustituyentes:
 un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser grupos halógenos iguales o diferentes,
 un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo sustituyente A^D, un grupo cicloalquilo C3-8 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo sustituyente A^D, un grupo arilo C6-10 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo sustituyente A^D, un grupo heterocíclicilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo sustituyente A^D,
 un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes, un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo C1-6, un grupo alcóxicarbonilo C1-6, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes, un grupo heterocíclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo aminocarboniloxi opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes, un grupo heterocíclicarboniloxi saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos

heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo halógeno y un grupo ciano), un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales 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, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes sustituyentes:

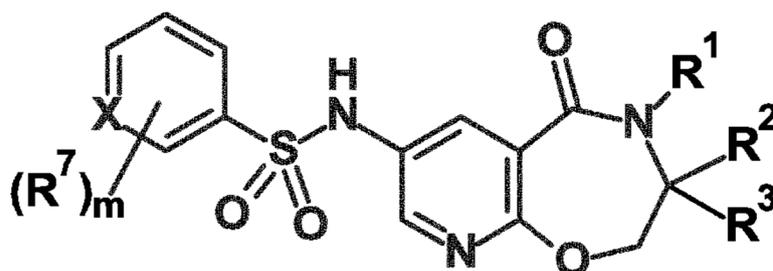
- 5 un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser grupos halógenos iguales o diferentes,
- 10 un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo sustituyente A^D, un grupo cicloalquilo C3-8 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo sustituyente A^D, un grupo arilo C6-10 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo sustituyente A^D, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo sustituyente A^D, un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes,
- 15 un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo C1-6, un grupo alcoxicarbonilo C1-6, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes, un grupo heterociclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes, un grupo heterociclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo halógeno y un grupo ciano),
- 20 un grupo alquilcarbonilo C1-6 (en el que el grupo alquilcarbonilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^E), un grupo arilcarbonilo C6-10 (en el que el grupo arilcarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^E y un grupo halogenoalquilo C1-6), un grupo heterociclicarbonilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre (en el que el grupo heterociclicarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^E y un grupo halogenoalquilo C1-6),
- 25 un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo C1-6 (en el que el grupo alcoxicarbonilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^F), un grupo aminocarbonilo (en el que el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^F),
- 30 un grupo arilaminocarbonilo C6-10 (en el que el grupo arilaminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^F y un grupo halogenoalquilo C1-6), un grupo heterociclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre (en el que el grupo heterociclicarbonilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^F), o un grupo heterociclicaminocarbonilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre (en el que el grupo heterociclicaminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^E y un grupo halogenoalquilo C1-6),
- 35 un grupo carboxilo,
- 40 los grupos alquilo C1-6 de R² y R³ se unen opcionalmente cada uno al otro para formar un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros o para formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros a través de un átomo de nitrógeno u oxígeno (en el que un átomo de nitrógeno en el anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros está reemplazado opcionalmente con un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-6, un grupo alquilcarbonilo C1-6, un grupo alcoxicarbonilo C1-6),
- 45 un grupo carboxilo,
- 50 un grupo carboxilo,
- 55 un grupo alquilcarbonilo C1-6 (en el que el grupo alquilcarbonilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^F), un grupo aminocarbonilo (en el que el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^F),

R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y cada uno representan un átomo de hidrógeno,

- 60 un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^G), un grupo arilo C6-10 (en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^G), o un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales 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, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^G),
 R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C1-6 (R⁶ es un sustituyente de carbón en el anillo piridinilo, no un sustituyente de nitrógeno),
 5 cada sustituyente R⁷ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^H),
 un grupo alcoxi C1-6 (en el que el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^H),
 10 un grupo halógeno,
 un grupo arilo C6-10 (en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^G),
 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre (en el que el grupo heterociclilo está
 15 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^G),
 un grupo hidroxilo,
 un grupo amino (en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos,
 20 los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^J),
 un grupo carboxilo,
 un grupo alcóxicarbonilo C1-6 (en el que el grupo alcóxicarbonilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^J),
 un grupo aminocarbonilo (en el que el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes cada uno opcionalmente sustituido con
 25 uno a tres grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^J), o un grupo ciano,
 X representa -CH=, -C(-R⁷)= o -N=,
 m representa un número entero seleccionado de 1 a 4, y
 30 los grupos sustituyentes representan
 A^B: un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halógeno), un grupo alcoxi C1-6 (en el que el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halógeno), un grupo halógeno, un grupo amino y un grupo ciano;
 A^C: un grupo arilo C6-10, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos,
 35 los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un grupo halógeno;
 A^D: un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1-6, un grupo amino, un grupo halógeno y un grupo ciano;
 A^E: 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, los cuales pueden ser iguales o
 40 diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo amino (en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes), un grupo halógeno y un grupo ciano;
 A^F: 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, los cuales pueden ser iguales o diferentes,
 45 seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo halógeno y un grupo ciano;
 A^G: 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, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes), un grupo halógeno y un grupo ciano;
 A^H: 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, los cuales pueden ser iguales o
 50 diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo C1-6, un grupo aminocarbonilo (en el que el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales 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, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales
 55 o diferentes), un grupo halógeno y un grupo ciano; y 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, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo C1-6, un grupo aminocarbonilo (en el que el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes), un grupo
 60 halógeno y un grupo ciano o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(2) un compuesto representado por la siguiente fórmula general (Ia):



(Ia)

en la que

R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1-6), un grupo arilo C6-10 o un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo), o

los grupos alquilo C1-6 de R² y R³ están unidos opcionalmente cada uno al otro para formar un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros,

cada sustituyente R⁷ pueden ser iguales o diferentes y representa un grupo alcoxi C1-6 (en el que el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halógeno) o un grupo halógeno,

X representa -CH=, -C(-R⁷)= o -N=, y m representa un número entero de 1 o 2,

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(3) un compuesto de acuerdo con el anterior (2), en el que R¹ es un átomo de hidrógeno;

(4) un compuesto de acuerdo con el anterior (2), en el que R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno representan un átomo de hidrógeno o los grupos alquilo C1-6 de R² y R³ están unidos opcionalmente cada uno al otro para formar un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros;

(5) un compuesto de acuerdo con el anterior (2), en el que cada sustituyente R⁷ pueden ser iguales o diferentes y representa un grupo metoxi, grupo etoxi, grupo trifluorometoxi, flúor o cloro;

(6) un compuesto de acuerdo con el anterior (1) seleccionado entre el grupo que consiste en:

5-cloro-2-metoxi-N-(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida;

5-fluoro-2-metoxi-N-(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida;

5-cloro-N-[4-(2-hidroxietil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida;

5-fluoro-2-metoxi-N-[(3S)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]bencenosulfonamida;

5-cloro-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida;

5-fluoro-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida;

5-bromo-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida;

5-cloro-N-[(3S)-3-(2-hidroxietil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida; y

sales farmacológicamente aceptables de los mismos;

(7) un compuesto de acuerdo con el anterior (1) seleccionado entre el grupo que consiste en:

5-cloro-2-metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida;

5-cloro-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;

5-cloro-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;

5-fluoro-2-metoxi-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)bencenosulfonamida;

5-cloro-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;

5-fluoro-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;

2,5-dimetoxi-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)bencenosulfonamida; ay sales farmacológicamente aceptables de los mismos;

- (8) un compuesto de acuerdo con el anterior (1), en el que el compuesto es 5-fluoro-2-metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f[1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;
- (9) un compuesto de acuerdo con el anterior (1), en el que el compuesto es 5-cloro-2-metoxi-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f[1,4]oxazepin]-7'-il)bencenosulfonamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;
- (10) un compuesto de acuerdo con el anterior (1), en el que el compuesto es 2-etoxi-5-fluoro-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f[1,4]oxazepin]-7'-il)bencenosulfonamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;
- (11) un compuesto de acuerdo con el anterior (1) a (10), en el que la sal farmacológicamente aceptable es una sal sódica;
- (12) un compuesto de acuerdo con el anterior (1) a (10), en el que la sal farmacológicamente aceptable es una sal potásica;
- (13) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con el anterior (1) a (10) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo;
- (14) la composición farmacéutica de acuerdo con el anterior (13), en el que la composición farmacéutica está destinada al tratamiento o profilaxis de la calcificación ectópica, pseudoxantoma elástico (PXE), calcificación arterial generalizada de la infancia (GACI), calcificación de articulaciones y arterias (CALJA), calcificación vascular en CKD/ESRD, calcifilaxis, osificación de ligamentos longitudinales posteriores (OPLL), osificación de ligamentos amarillos (OYLL) o estenosis aórtica;
- (15) un inhibidor de TNAP que comprende un compuesto de acuerdo con los puntos (1) a (10) anteriores o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo;
- (16) uso de un compuesto de acuerdo con los puntos (1) a (10) anteriores o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica;
- (17) un compuesto de acuerdo con los puntos (1) a (10) anteriores o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones seleccionadas del grupo que consiste en calcificación ectópica, pseudoxantoma elástico (PXE), calcificación arterial generalizada de la infancia (GACI), calcificación de articulaciones y arterias (CALJA), calcificación vascular en CKD/ESRD, calcifilaxis, osificación de ligamentos longitudinales posteriores (OPLL), osificación de ligamentos amarillos (OYLL) y estenosis aórtica; y
- (18) un compuesto de acuerdo con los puntos (1) a (10) anteriores o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del pseudoxantoma elástico (PXE).

En la presente invención, el "grupo alquilo C1-6" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de los mismos pueden incluir grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, *tert*-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, R⁷ o A^B, 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.

En la presente invención, el "grupo alquilcarbonilo C1-6" se refiere al "grupo alquilo C1-6" anteriormente mencionado unido a un grupo carbonilo. Ejemplos de los mismo pueden incluir grupos metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, s-butilcarbonilo, *tert*-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 R¹, R² o R³, el grupo alquilcarbonilo C1-6 es preferentemente un grupo alquilcarbonilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, los más preferentemente un grupo metilcarbonilo.

En la presente invención, el "grupo cicloalquilo C3-8" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico, saturado de 3 a 8 miembros. Ejemplos de los mismos pueden incluir grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Para R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, A^E, A^F, 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.

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. Ejemplos de los mismos pueden incluir grupos fenilo, indenilo y naftilo. Para R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, A^C, A^E, A^F, A^H o A^J, el grupo arilo C6-10 es preferentemente un grupo fenilo.

En la presente invención, el "grupo alcoxi C1-6" se refiere al "grupo alquilo C1-6" anteriormente mencionado unido a un átomo de oxígeno. Ejemplos de los mismos pueden incluir grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, s-butoxi, *tert*-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, R⁷, A^B, A^D, A^E, A^F, A^G, A^H o A^J, el grupo alcoxi C1-6 es preferentemente un grupo metoxi o etoxi.

En la presente invención, el "grupo alcoxycarbonilo C1-6" se refiere al "grupo alcoxi C1-6" anteriormente mencionado unido a un grupo carbonilo. Ejemplos de los mismos pueden incluir grupos alcoxycarbonilo lineales o ramificados que

tienen 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, R⁷, A^H o A^J, el grupo alcocarbonilo C1-6 es preferentemente un grupo metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.

En la presente invención, el "grupo heterociclilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales 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 de uno a dos átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de los mismos pueden incluir grupos oxetanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilo.

En la presente invención, el "grupo heterociclilcarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" se refiere al anteriormente mencionado "grupo heterociclilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" unido a un grupo carbonilo. Ejemplos de los mismos pueden incluir grupos morfolinilcarbonilo, tiomorfolinilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, pirrolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, tetrahidrofuranoilcarbonilo, tetrahidropiranilcarbonilo y 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilcarbonilo.

En la presente invención, el "grupo heterociclilcarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" se refiere al anteriormente mencionado "grupo heterociclilcarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" unidos a un átomo de oxígeno. Ejemplos de los mismos pueden incluir grupos morfolinilcarboniloxi, tiomorfolinilcarboniloxi, pirrolidinilcarboniloxi, pirrolinilcarboniloxi, piperidinilcarboniloxi, piperazinilcarboniloxi, tetrahidrofuranoilcarboniloxi, tetrahidropiranilcarboniloxi y 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilcarboniloxi.

En la presente invención, el "grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales 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. Ejemplos de los mismos pueden incluir los grupos enumerados como los ejemplos del anteriormente mencionado "grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales 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 un grupo cíclico adicional. Ejemplos de los mismos pueden incluir grupos benzofuranilo, cromenilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purínilo, quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalínilo, quinazolínilo, isoindolinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 3,4-dihidro-1H-isocromenilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo y 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo.

En la presente invención, el "grupo heterociclilcarbonilo de 3 a 10 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" se refiere al anteriormente mencionado "grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" unido a un grupo carbonilo. Ejemplos de los mismos pueden incluir los grupos enumerados como los ejemplos del anteriormente mencionado "grupo heterociclilcarbonilo de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre", y grupos carbonilo de grupos heterocíclicos aromáticos, 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 heterociclilaminocarbonilo de 3 a 10 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" se refiere al anteriormente mencionado "grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" unidos a un grupo carbonilo a través de un grupo amino. Ejemplos de los mismos pueden incluir grupos aminocarbonilo de grupos heterocíclicos aromáticos, tales como grupos furilaminocarbonilo, tienilaminocarbonilo, pirrolilaminocarbonilo, azepinilaminocarbonilo, pirazolilaminocarbonilo, imidazolilaminocarbonilo, oxazolilaminocarbonilo, oxadiazolilaminocarbonilo, isoxazolilaminocarbonilo, tiazolilaminocarbonilo, isotiazolilaminocarbonilo, 1,2,3-oxadiazolilaminocarbonilo, triazolilaminocarbonilo, tetrazolilaminocarbonilo, tiadiazolilaminocarbonilo, piranilaminocarbonilo, piridilaminocarbonilo, piridazinilaminocarbonilo, pirimidinilaminocarbonilo y pirazinilaminocarbonilo.

En la presente invención, el "grupo halógeno" se refiere a un grupo flúor, cloro, bromo o yodo. Para R¹, R², R³, R⁷, A^B, A^C, A^D, A^E, A^F, A^G, A^H o A^J, el grupo halógeno es preferentemente un grupo flúor, cloro o bromo.

Preferentemente, R¹ de la presente invención es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1-6), un grupo arilo C6-10 o un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Preferentemente, R² y R³ de la presente invención son iguales o diferentes y cada uno representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo), o los grupos alquilo C1-6 de R² y R³ se unen cada uno a l otro para formar un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros.

Preferentemente, cada uno de R⁴ y R⁵ de la presente invención es un átomo de hidrógeno.

Preferentemente, R⁶ de la presente invención es un átomo de hidrógeno.

Preferentemente, cada R⁷ de la presente invención, los cuales pueden ser iguales o diferentes, representa un grupo alcoxi C1-6 (en el que el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halógeno) o un grupo halógeno.

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede formar una sal con una base. Tal sal con una base está incluida en el ámbito de la presente invención. Ejemplos de la sal con una base pueden incluir: sales de metal alcalino, tales como sal de litio, sal sódica, sal potásica y sal de cesio; sales de metal alcalinotérreo, tales como sal de magnesio, sal cálcico y sal de bario; sales de compuestos inorgánicos de nitrógeno tales como sal de amonio y sal de hidrazina; sales de amina primaria, tales como sal de metilamina, sal de etilamina, sal de n-propilamina, sal de isopropilamina, sal de n-butilamina, sal de 2-butilamina, sal de isobutilamina y sal de *terc*-butilamina; sales e amina secundaria, tales como sal de dimetilamina, sal de dietilamina, sal de diisopropilamina, sal de pirrolidina, sal de piperidina y sal de morfolina; sales de amina terciaria, tales como sal de trietilamina y sal de N-metilmorfolina; y sales de amina aromática, tales como sal de piridina, sal de 4-(N,N-dimetilamino)piridina, sal de imidazol y sal de 1-metilimidazol. La sal es preferentemente una sal de metal alcalino, lo más preferentemente sal sódica o sal potásica. 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 ámbito de la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede formar una sal de adición de ácido, dependiendo de su sustituyente. Tal sal de adición de ácido está incluida en el ámbito 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 ácido, dependiendo de su sustituyente. Las sales de adición de ácido respectivas (por ejemplo, sal de monoácido y sal de semiácido) o mezclas de los mismos se incluyen en la sal de la presente invención.

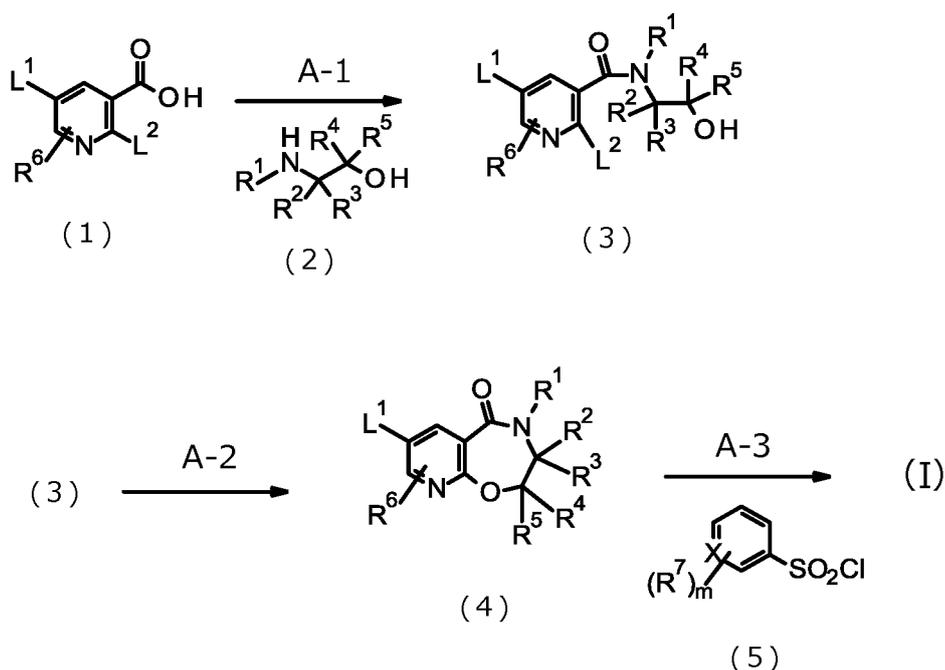
El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo puede formar un anhidrato, un hidrato o un solvato. Las formas respectivas o mezclas de los mismos están incluidas en el ámbito de la presente invención.

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, puede existir doble enlace carbono-carbono, quiralidad axial, tautomerismo o similar, isómeros ópticos (incluyendo enantiómeros y diastereómeros), isómeros geométricos, isómeros rotacionales y tautómeros. Estos isómeros y sus mezclas están representados por una sola fórmula, como la fórmula (I). La presente invención abarca estos isómeros y mezclas (incluidos los racematos) de los mismos 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 con isótopos en proporciones no naturales. Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. Ejemplos de los mismos incluyen deuterio (²H; D), tritio (³H; T), carbono-14 (¹⁴C) y yodo-125 (¹²⁵I). El compuesto isotópico radioactivo o no radioactivo puede usarse como un producto farmacéutico para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, un reactivo para investigación (por ejemplo, un reactivo para ensayo), un 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 mediante, por ejemplo, el siguiente procedimiento:

Procedimiento A:



En las fórmulas estructurales de los compuestos en el procedimiento A y la descripción a continuación, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 ,

m y X son como se definen en la fórmula (I);

5 L^1 representa un grupo nitro, un grupo halógeno o un grupo amino y es preferentemente un grupo nitro o un grupo bromo; y

L^2 representa un grupo halógeno es preferentemente un grupo cloro.

10 Cuando un compuesto que sirve como sustrato reactivo en la reacción de cada etapa en el procedimiento A tiene un grupo que inhibe la reacción de interés, tal como un grupo amino, un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo, se puede introducir un grupo protector apropiado al grupo funcional y se puede retirar el grupo protector introducido, si es necesario. Tal grupo protector no está particularmente limitado siempre que el grupo protector se use habitualmente. El grupo protector puede ser un grupo protector descrito en, por ejemplo, T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, 2007, John Wiley & Sons, Inc. Las reacciones para la introducción y retirada de estos grupos protectores pueden llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos de rutina, como los procedimientos descritos en la bibliografía.

15 El disolvente para su uso en la reacción de cada etapa en el procedimiento A no está particularmente limitado siempre que el disolvente disuelva parcialmente los materiales de partida sin inhibir la reacción. El disolvente se selecciona entre, por ejemplo, el 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, ciclopentilmetil éter, t-butil metil éter, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano y dietilenglicol dimetil éter; cetonas, tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona 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, tal como metanol, etanol, 1-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'-dimetilpropilenoúrea y hexametilfosfortriamida; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido y sulfolano; agua; y mezclas de los mismos.

20 El ácido para su uso en la reacción de cada etapa en el procedimiento A mencionado a continuación no está particularmente limitado siempre que el ácido no inhiba la reacción. El ácido se selecciona entre el 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 sulfónicos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido alcanforsulfónico.

25 La base para su uso en la reacción de cada etapa en el procedimiento A mencionado a continuación no está particularmente limitado siempre que la base no inhiba la reacción. La base se selecciona entre el siguiente grupo de bases: carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio; bicarbonatos de metal alcalino, tales como bicarbonato de litio, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico;

5 hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico; hidróxidos de metal alcalinotérreo, tales como hidróxido cálcico e hidróxido de bario; fosfatos de metal alcalino, tales como fosfato sódico y fosfato potásico; hidruros de metal alcalino, tales como hidruro de litio, hidruro sódico e hidruro potásico; amidas de metal alcalino, tales como amida de litio, amida sódica y amida potásica; alcóxidos de metal, tales como metóxido de litio, metóxido sódico, etóxido sódico, *terc*-butóxido sódico y *terc*-butóxido potásico; amidas de litio, tales como diisopropilamida de litio (LDA), ciclohexilisopropilamida de litio y tetrametilpiperazida de litio; sililamidas de metal alcalino, tales como bistrimetilsililamida de litio, bistrimetilsililamida sódica y bistrimetilsililamida potásica; alquilalios, tales como metillitio, n-butillitio, sec-butillitio y *terc*-butillitio; 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).

15 En la reacción de cada etapa en el procedimiento A mencionado a continuación, la temperatura de reacción difiere dependiendo de los disolventes, materiales de partida, reactivos, etc., y el tiempo de reacción difiere dependiendo de los disolventes, materiales de partida, reactivos, etc.

20 Después de completar la reacción de cada etapa en el procedimiento A mencionado a continuación, el compuesto de interés de cada etapa se aísla de la mezcla de reacción de acuerdo con un procedimiento de rutina. El compuesto de interés se obtiene, por ejemplo, mediante: (i) si es necesario, filtrando la materia insoluble, tal como un catalizador; (ii) añadiendo 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) lavando la capa orgánica con agua, seguido de secado usando un desecante, tal como sulfato de sodio anhidro o sulfato de magnesio anhidro; y (iv) retirando por destilación el disolvente. El compuesto de interés obtenido se puede purificar adicionalmente, si es necesario, mediante un procedimiento de rutina, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía en columna sobre gel de sílice. Como alternativa, el compuesto de interés de cada etapa puede usarse directamente en la siguiente reacción sin purificarse.

25 En la reacción de cada etapa en el procedimiento A mencionado a continuación, los isómeros ópticos pueden resolverse mediante resolución usando una columna quiral.

30 En lo sucesivo en el presente documento, se describirá la reacción de cada etapa en el procedimiento A.

(Etapa A-1)

La etapa A-1 es la etapa de condensar el compuesto (1) con el compuesto (2) para producir el compuesto (3). El compuesto (2) se conoce en la técnica o se obtiene fácilmente a partir de un compuesto conocido en la técnica.

35 El procedimiento para condensar un ácido carboxílico con una amina difiere dependiendo del tipo de ácido carboxílico y generalmente puede llevarse a cabo 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., pág. 1929-1930, 1941-1949 y 1953-1954). Un procedimiento preferido implica convertir el ácido carboxílico en un haluro de ácido correspondiente, que después se condensa con una amina correspondiente. Por lo tanto, la etapa A-1 comprende:

40 (etapa A-1a): la etapa de hacer reaccionar un compuesto (1) con un agente de halogenación; y
(etapa A-1b): la etapa de hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa A-1a con el compuesto (2) en presencia de una base.

(Etapa A-1a)

45 Ejemplos del agente de halogenación usados pueden incluir: cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, oxicluro 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 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.

50 Ejemplos del disolvente usado 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 temperatura ambiente.

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

(Etapa A-1b)

Ejemplos de la base usada pueden incluir carbonatos de metal alcalino, bicarbonatos de metal alcalino, hidruros de metal alcalino, amidas de litio, sililamidas de metal alcalino, alquillitios y aminas orgánicas. La base es preferentemente una amina orgánica, más preferentemente trietilamina o diisopropiletilamina.

- 5 Ejemplos del disolvente usado 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.

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

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

(Etapa A-2)

La etapa A-2 es la etapa de ciclar intramolecularmente el compuesto (3) obtenido en la etapa A-1b en presencia de una base para producir el compuesto (4). El compuesto (4) de interés de esta etapa también puede convertirse, si es necesario, a otro compuesto (4) de interés a través de la reacción de desprotección. Como alternativa, el compuesto (4) de interés de esta etapa también puede convertirse, si es necesario, a otro compuesto (4) de interés mediante reacción de modificación en el átomo de nitrógeno del grupo amida.

- 15

Ejemplos de la base usada pueden incluir carbonatos de metal alcalino, bicarbonatos de metal alcalino, hidruros de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalinotérreo, alcóxidos de metal alcalino, amidas de litio, sililamidas de metal alcalino 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 sódica, hidruro sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio.

- 20

Ejemplos del disolvente usado 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.

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

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

La reacción para convertir el compuesto (4) de interés obtenido en esta etapa en otro compuesto (4) de interés mediante la retirada del grupo protector difiere dependiendo del tipo de grupo protector y generalmente puede llevarse a cabo de acuerdo con un procedimiento de rutina, 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, cuarta edición, 2007, John Wiley & Sons, Inc.

- 30

La reacción para convertir el compuesto (4) de interés obtenido en esta etapa en otro compuesto (4) de interés mediante modificación en el átomo de nitrógeno del grupo amida no está particularmente limitada siempre que la reacción no influya en las otras partes del compuesto. Esta reacción puede realizarse mediante, por ejemplo, un procedimiento descrito en Comprehensive Organic Transformations (Segunda edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., pág. 1978-1982).

- 35

(Etapa A-3)

La Etapa A-3 es la etapa de hacer reaccionar el compuesto (4) obtenido en la etapa A-2 con el compuesto (5) en presencia de una base para producir el compuesto (I). El compuesto (5) se conoce en la técnica o se obtiene fácilmente a partir de un compuesto conocido en la técnica. El compuesto (I) de interés de esta etapa también puede convertirse, si es necesario, a otro compuesto (I) de interés a través de la reacción de desprotección. La reacción para convertir el compuesto (I) obtenido de interés en otro compuesto (I) de interés mediante la retirada del grupo protector no está particularmente limitada siempre que la reacción no influya en las otras partes del compuesto. Esta reacción puede realizarse de acuerdo con un procedimiento de rutina, por ejemplo, un procedimiento descrito en T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, 2007, John Wiley & Sons, Inc.

- 40
- 45

En lo sucesivo en el presente documento, esta etapa se denomina como etapa A-3-1 cuando L¹ es un grupo nitro, como step A-3-2 cuando L¹ es un grupo amino y como etapa A-3-3 cuando L¹ es un grupo halógeno.

(Etapa A-3-1)

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

- 50 (etapa A-3-1a): la etapa de reducir selectivamente el grupo nitro del compuesto obtenido en la etapa A-2 en un grupo amino; y

(etapa A-3-1b): la etapa de hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa A-3-1a con el compuesto (5) en presencia de una base para producir el compuesto (I).

(Etapa A-3-1a)

5 El procedimiento para reducir selectivamente el grupo nitro no está particularmente limitado 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 química orgánica sintética, por ejemplo, un procedimiento descrito en Comprehensive Organic Transformations (Segunda edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., pág. 821-828). El procedimiento es preferentemente un procedimiento de reducción catalítica o un procedimiento que usa una combinación de un agente reductor y un aditivo.

10 Ejemplos del catalizador metálico para su uso en el procedimiento de reducción catalítica pueden incluir: catalizadores de paladio, tal como paladio sobre carbón, negro de paladio, hidróxido de paladio sobre carbón y paladio sobre sulfato de bario; catalizadores de platino, tales como óxido de platino y negro de platino, platino sobre carbón; catalizadores de rodio, tales como rodio sobre óxido de aluminio y clorotris(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 carbón.

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

20 El disolvente para su uso en el procedimiento de reducción catalítica no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte a esta reacción. Ejemplos de los mismos pueden incluir 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.

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

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

30 La combinación de los reactivos para su uso en la reacción usando la combinación del agente reductor y el aditivo es preferentemente una combinación de borohidruro sódico y hexahidrato de cloruro de níquel (II), una combinación de polvo de zinc 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 sódico y hexahidrato de cloruro de níquel (II).

El disolvente para su uso en la reacción usando 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 usando la combinación del agente reductor y el aditivo es preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente.

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

(Etapa A-3-1b)

40 Ejemplos de la base usada pueden incluir carbonatos de metal alcalino, bicarbonatos de metal alcalino, hidruros de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalino, alcóxidos de metal alcalino, amidas de litio, sililamidas de metal alcalino y aminas orgánicas. La base es preferentemente una amina orgánica, más preferentemente piridina.

Ejemplos del disolvente usado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, nitrilos, cetonas y amidas. Como alternativa, puede no usarse el disolvente. Preferentemente, no se usa el disolvente.

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

El tiempo de reacción es preferentemente de 15 minutos a 24 horas, más preferentemente de 30 minutos a 3 horas.

50 La reacción para convertir el compuesto (I) de interés obtenido en esta etapa en otro compuesto (I) de interés mediante la retirada del grupo protector no está particularmente limitada siempre que la reacción no influya en las otras partes del compuesto. Esta reacción puede realizarse de acuerdo con un procedimiento de rutina, por ejemplo, un procedimiento descrito en T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, 2007, John Wiley & Sons, Inc.

(Etapa A-3-2)

Cuando L¹ es un grupo amino, el compuesto (I) puede producirse de acuerdo con la etapa A-3-1b.

(Etapa A-3-3)

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

- 5 (etapa A-3-3a): la etapa de convertir el grupo bromo del compuesto producido en la etapa A-2 en un grupo amida de N-Boc usando un catalizador metálico en presencia de una base;
 (etapa A-3-3b): la etapa de desproteger el grupo N-Boc del compuesto obtenido en la etapa A-3-3a para formar un grupo amino; y
 10 (etapa A-3-3c): la etapa de hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa A-3-3b con el compuesto (5) en presencia de una base para producir el compuesto (I).

(Etapa A-3-3a)

- 15 El procedimiento para convertir el grupo bromo en el anillo aromático en un grupo amida N-Boc no está particularmente limitado siempre que el procedimiento no influya en las otras partes del compuesto. Este procedimiento puede llevarse a cabo de acuerdo con 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).

- 20 El catalizador metálico usado es preferentemente una combinación de un complejo de tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) cloroformo y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos (TM)) o una combinación de un complejo tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) cloroformo y di-*terc*-butil(2',4',6'-triiisopropilbifenil-2-il)fosfina (tBuX-Phos(TM)).

La base usada es preferentemente un carbonato de metal alcalino, un fosfato de metal alcalino o un alcóxido de metal alcalino, más preferentemente carbonato potásico, carbonato de cesio, fosfato potásico o *terc*-butóxido sódico.

- 25 Ejemplos del disolvente usado 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.

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

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

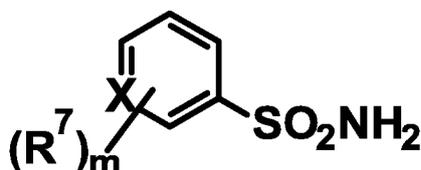
(Etapa A-3-3b)

- 30 El procedimiento para desproteger el grupo N-Boc no está particularmente limitado siempre que el procedimiento no influya en las otras partes del compuesto. Este procedimiento puede realizarse de acuerdo con un procedimiento de rutina, por ejemplo, un procedimiento descrito en T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, cuarta edición, 2007, John Wiley & Sons, Inc., pág. 725-735.

(Etapa A-3-3c)

- 35 El compuesto (I) puede producirse de acuerdo con la etapa A-3-1b.

Cuando L¹ es un grupo de bromo, el compuesto (I) también puede producirse a través de la reacción del compuesto (4) con el siguiente compuesto (6):



(6)

usando un catalizador metálico en presencia de una base.

- 40 El procedimiento para convertir el grupo bromo en el anillo aromático en un grupo bencenosulfonamida no está particularmente limitado siempre que el procedimiento no influya en las otras partes del compuesto. Este procedimiento puede llevarse a cabo de acuerdo con 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, M. M. Faul, Tetrahedron Letters, 53, 7 (2012), W. Deng, L. Liu, C. Zhang, M. Liu, ; Q.-X. Guo, Tetrahedron Letters, 46, 7295 (2005), o D. K. Luci, J. B. Jameson, A. Yasgar, G. Diaz, 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, D. J. Maloney, Journal of Medicinal Chemistry, 57, 495 (2014).
- 5 El catalizador metálico usado es preferentemente una combinación de yoduro de cobre (I) y N-metil-2-(metilamino)etilamina.
- La base usada es preferentemente un carbonato de metal alcalino, un fosfato de metal alcalino o un alcóxido de metal alcalino, más preferentemente carbonato potásico o carbonato de cesio.
- 10 Ejemplos del disolvente usado 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 la reacción es preferentemente de temperatura ambiente a 100 °C.
- 15 El tiempo de reacción es preferentemente de 1 hora a 48 horas.
- Cuando el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo se usa como un producto farmacéutico, el compuesto o la sal pueden administrarse solos (es decir, puro) o pueden administrarse por vía oral como una preparación farmacéuticamente aceptable apropiada, tal como un comprimido, una cápsula, gránulos, un polvo o un jarabe o parenteralmente como una preparación farmacéuticamente aceptable apropiada, tal como una inyección, un supositorio o un parche (preferentemente por vía oral).
- 20 Estas preparaciones se producen mediante procedimientos bien conocidos que usan aditivos como excipientes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, emulsionantes, estabilizantes, correctores, diluyentes, disolventes para inyecciones, bases oleaginosas y bases solubles en agua.
- 25 Ejemplos de los excipientes pueden incluir excipientes orgánicos y excipientes inorgánicos. Ejemplos de los excipientes orgánicos pueden incluir: derivados de azúcar, tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y sorbitol; derivados de almidón tales como almidón de maíz, almidón de patata, α -almidón, dextrina y almidón de carboximetilo; derivados de celulosa, tales como celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica y carboximetilcelulosa sódica reticulada internamente; goma arábiga; dextrano; y pululano. Ejemplos de los excipientes inorgánicos pueden incluir: ácido silícico anhídrido ligero y derivados de silicato, tales como silicato de aluminio sintético y silicato de calcio; fosfatos, tal como fosfato cálcico; y sulfatos, tal como sulfato cálcico.
- 30 Ejemplos de los aglutinantes pueden incluir: los excipientes enumerados anteriormente; gelatina; polivinilpirrolidona; y polietilenglicol.
- 35 Ejemplos de los disgregantes pueden incluir: los excipientes enumerados anteriormente; almidón modificado químicamente o derivados de celulosa tales como croscarmelosa sódica y carboximetil almidón sódico; y polivinilpirrolidona reticulada.
- Ejemplos de los lubricantes pueden incluir: talco; ácido esteárico; sales de metal de ácido esteárico, tales como estearato cálcico y estearato de magnesio; sílice coloidal; ceras, tales como cera de abejas y esperma de ballena; ácido bórico; glicol; D,L-leucina; ácidos carboxílicos, tales como ácido fumárico y ácido adípico; sales sódicas de ácido carboxílico, tales como benzoato sódico; sulfatos, tales como sulfato sódico; laurilsulfatos, tales como laurilsulfato sódico y laurilsulfato de magnesio; ácidos silícicos tales como anhídrido silícico e hidrato de ácido silícico; y los derivados de almidón enumerados como los excipientes.
- 40 Ejemplos de los emulsionantes pueden incluir: arcilla coloidal tal como bentonita y veegum; tensioactivos aniónicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de calcio; tensioactivos catiónicos, tales como cloruro de benzalconio; y tensioactivos no iónicos, tales como alquil éter polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietileno, y ésteres de ácidos grasos de sacarosa.
- 45 Ejemplos de los estabilizantes pueden incluir: ésteres de ácido p-hidroxibenzoico, tales como metilparabeno y propilparabeno; alcoholes, tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol fenilético; cloruro de benzalconio; fenoles, tales como fenol y cresol; timerosal; ácido dehidroacético; y ácido sórbico.
- 50 Ejemplos de los correctores pueden incluir edulcorantes, acidulantes y sabores usados habitualmente.
- Ejemplos de los diluyentes pueden incluir agua, etanol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado y ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno.

Ejemplos de los disolventes para inyecciones pueden incluir agua, etanol y glicerina.

Ejemplos de bases oleaginosas pueden incluir manteca de cacao, manteca de laurina, aceite de coco, aceite de almendra de palma, aceite de camelia, parafina líquida, vaselina blanca, lanolina purificada, monoestearato de glicerina, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, éster de ácido graso de sorbitán, éster de ácido graso de sacarosa, alcohol estearílico y cetanol.

Ejemplos de las 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 sirve como principio activo difiere según los síntomas y la edad de un paciente, etc. La dosis única del mismo es 0,001 mg/kg (preferentemente 0,01 mg/kg) como límite inferior y 10 mg/kg (preferentemente 1 mg/kg) como límite superior para administración oral y 0,001 mg/kg (preferentemente 0,01 mg/kg) como límite inferior y 10 mg/kg (preferentemente 1 mg/kg) como límite superior para administración parenteral y puede administrarse de una a seis veces al día según 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 anteriormente para la cual el compuesto de la presente invención es probablemente efectivo. En este uso combinado, el compuesto de la presente invención y el agente pueden administrarse simultáneamente, por separado pero continuamente o en el intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que se administrarán simultáneamente pueden formularse como un fármaco combinado o formularse como preparaciones separadas.

El compuesto de piridina o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, que es el compuesto de la presente invención, tiene un excelente efecto inhibidor de TNAP y es útil como agente terapéutico o profiláctico para el pseudoxantoma elástico (PXE), calcificación arterial generalizada de la infancia (GACI), displasia craneometafisaria (CMD), osificación del ligamento amarillo (OYL), calcificación arterial debido a deficiencia de CD73 (ACDC), artrosis deformante, osteoartritis, anquilosis de la articulación, calcificación arterial infantil idiopática (IIAC), espondilitis anquilosante (AS), calcinosis tumoral (TC), heteroplasia ósea progresiva (POH), síndrome de Keutel, calcificación vascular asociada con insuficiencia renal crónica (incluida la glomerulonefritis, nefropatía IgA, nefropatía hipertensiva y nefropatía diabética) e hiperplasia paratiroidea secundaria, calcificación metastásica, calcifilaxis, tendinitis calcificada del músculo largo del cuello, fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), estenosis aórtica calcificada, pericarditis calculosa, calcificación vascular aterosclerótica, arteriopatía urémica calcificada (CUA), enfermedad de Kawasaki, calcificación debida a la obesidad y al envejecimiento, calcificación arterial tibial, metástasis ósea, calcificación protésica, enfermedad de Paget o calcificación peritoneal. Además, el compuesto de la presente invención tiene baja toxicidad y excelente seguridad y, como tal, es muy útil como producto farmacéutico.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a Ejemplos, etc. Sin embargo, el ámbito 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.

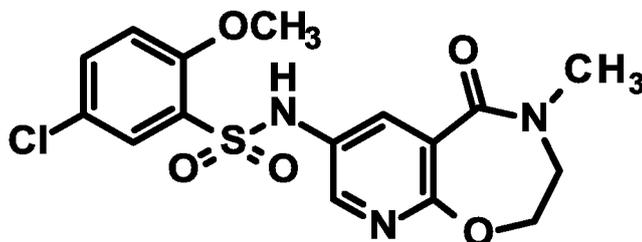
La elución en cromatografía en columna en los Ejemplos se realizó bajo observación por cromatografía en capa fina (TLC). En el control por CCF, se usó gel de sílice 60F₂₅₄ fabricado por Merck KGaA como una placa de TLC; un disolvente usado como disolvente de elución en cromatografía en columna se usó como disolvente de desarrollo; y se usó un detector UV o un procedimiento cromogénico que usa 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 amonio y cerio (CAM) o una solución colorante de permanganato alcalino) como procedimiento de detección. Se usó gel de sílice SK-85 (malla 230-400) también fabricado por Merck KGaA, gel de sílice 60 N (40-50 μm) fabricado por Kanto Chemical Co., Inc., o Chromatorex NH (malla 200-350) fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. como gel de sílice para columnas. Además de la cromatografía en columna general, un aparato de cromatografía automática (Purif-α2 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 automático (CombiFlash Rf) fabricado por Teledyne Isco, Inc. se usó adecuadamente. El disolvente de elución se determinó en base al control mediante TLC.

En los Ejemplos, los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN ¹H) se indicaron mediante valores de δ de desplazamiento químico (ppm) determinados con tetrametilsilano como patrón. Los patrones de división se indicaron con s para singlete, d para doblete, t para triplete, c para cuadruplete, m para multiplete y a para amplio. La espectrometría de masas (en lo sucesivo en el presente documento, denominada EM) se realizó mediante ionización electrónica (EI), ionización por electropulverización (IEN), ionización química a presión atmosférica (APCI), pulverización electrónica de presión atmosférica de ionización química (ES/APCI), o procedimiento de bombardeo de átomos rápidos (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 la temperatura se especifique lo contrario.

Ejemplos

- 5 (Ejemplo 1) 5-Cloro-2-metoxi-N-(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)benzenosulfonamida



(1a) 2-Cloro-N-(2-hidroxietil)-N-metil-5-nitropiridin-3-carboxamida

10 A una suspensión de ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (500 mg, 2,47 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadieron cloruro de oxalilo (0,28 ml, 3,3 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,05 ml, 0,64 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura como anteriormente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para preparar un producto en bruto de cloruro de ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico. A una solución de 2-(metilamino)etanol (0,197 ml, 2,47 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,84 ml, 4,9 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se le añadió una solución del producto en bruto de cloruro de ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico en tetrahidrofurano (5 ml) durante 10 minutos en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró 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 (494,3 mg, rendimiento: 77 %). Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,30-9,22 (1H, m), 8,58-8,46 (1H, m), 4,00-3,68 (4H, m), 3,24-2,99 (3H, m).

20 (1b) 4-Metil-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

25 A una suspensión de 2-cloro-N-(2-hidroxietil)-N-metil-5-nitropiridin-3-carboxamida (259,2 mg, 1,00 mmol) obtenida en el Ejemplo (1a) en tetrahidrofurano (50 ml), se le añadió hidruro sódico (contenido del 63 %, 68,8 mg, 1,81 mmol) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Una solución 1 N acuosa de hidróxido sódico (10 ml) se añadió a la misma y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de acetato de etilo, y la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (173,3 mg, rendimiento: 78 %). Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,35 (1H, d, J = 3,0 Hz), 9,23 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,76-4,70 (2H, m), 3,83-3,73 (2H, m), 3,27 (3H, s).

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

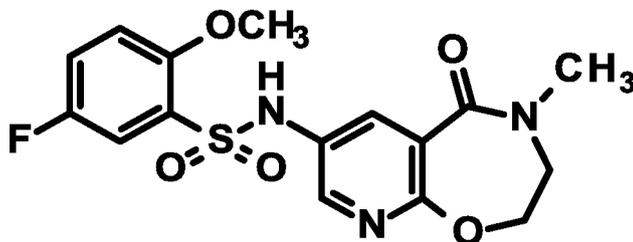
35 A una mezcla de 4-metil-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (173,3 mg, 0,78 mmol) obtenida en el Ejemplo (1b) en tetrahidrofurano (5 l) y metanol (5 ml), se le añadió hexahidrato de cloruro de níquel (II) (386 mg, 1,62 mmol). Posteriormente, la mezcla se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. se añadió borohidruro sódico (122 mg, 3,22 mmol) a la misma durante 10 minutos, y después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de acetona y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, además se añadió a la misma Celite 545(R) (aproximadamente 0,6 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice (Chromatorex ODS malla 100-200 50 ml, agua/metanol = 100/0 - 70/30) para obtener el compuesto del título (96,4 mg, rendimiento: 64 %). Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,77 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,47 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,44 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,61 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,19 (3H, s).

(1d) 5-Cloro-2-metoxi-N-(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)benzenosulfonamida

45 A una mezcla de 7-amino-4-metil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (40,0 mg, 0,21 mmol) obtenida en el Ejemplo (1c) y piridina (1,0 ml, 12,4 mmol), se le añadió cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (56,5 mg, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 80/20). El sólido obtenido se suspendió mediante la adición de diisopropil éter (1 ml), y después, el sólido se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (31,9 mg, rendimiento: 39 %).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,28 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,08 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,02-6,98 (2H, m), 4,53 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,08 (3H, s), 3,64 (2H, t, J = 4,3 Hz), 3,19 (3H, s). Espectro EM (ES/APCI $^+$): 398 (M+H), 400 (M+2+H).

5 **(Ejemplo 2) 5-Fluoro-2-metoxi-N-(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)benzenosulfonamida**

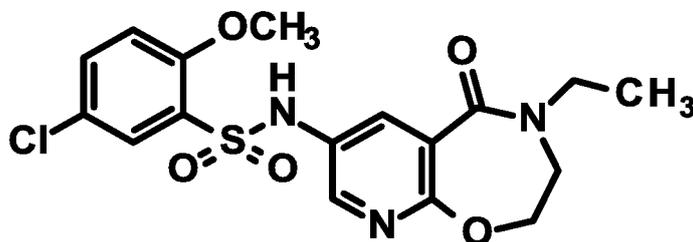


10 A una mezcla de 7-amino-4-metil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (96,4 mg, 0,50 mmol) obtenida en el Ejemplo (1c) y piridina (2,0 ml, 24,9 mmol), se le añadió cloruro de 5-fluoro-2-metoxibencenosulfonilo (124,4 mg, 0,56 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 70 minutos en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 85/15). El sólido obtenido se suspendió mediante la adición de diisopropil éter (1 ml), y después, el sólido se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (145,4 mg, rendimiento: 76 %).

15 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,08 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 7,3, 3,0 Hz), 7,25-7,20 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,02 (1H, dd, J = 9,1,4,3 Hz), 4,52 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,06 (3H, s), 3,63 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,19 (3H, s).

Espectro EM (ES/APCI $^+$): 382 (M+H).

(Ejemplo 3) 5-Cloro-N-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)-2-metoxibencenosulfonamida



20 (3a) 4-Etil-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

El compuesto del título (288 mg, rendimiento en 2 etapas: 49 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con los Ejemplos (1a) y (1b) usando ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (502 mg, 2,47 mmol) y 2-(etilamino)etanol (223 mg, 2,50 mmol) como materiales de partida.

25 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9,34 (1H, d, J = 3,0 Hz), 9,22 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,71-4,69 (2H, m), 3,76-3,74 (2H, m), 3,69 (2H, c, J = 7,3 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz).

(3b) 7-Amino-4-etil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

30 Una mezcla de 4-etil-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (288 mg, 1,22 mmol) obtenida en el Ejemplo (3a) y paladio al 10 % sobre carbón (contenido de agua: 54,6 %, 31 mg) en metanol (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas a presión normal en la atmósfera de hidrógeno. El hidrógeno en el recipiente de reacción se reemplazó con nitrógeno, y luego, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite 545(R). El disolvente en el filtrado se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (247 mg, rendimiento: 98 %).

35 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,88 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,60 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,47 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,68-3,63 (4H, m), 3,55 (2H, t, J = 4,9 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,3 Hz).

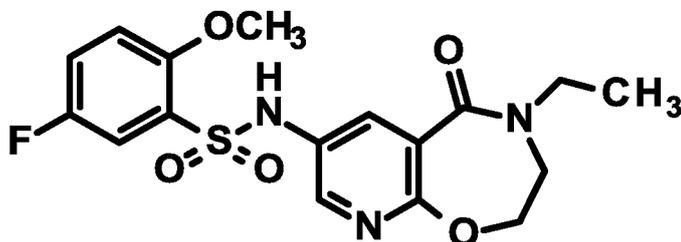
(3c) 5-Cloro-N-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)-2-metoxibencenosulfonamida

40 El compuesto del título (222 mg, rendimiento: 90 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el Ejemplo (1d) usando 7-amino-4-etil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (124 mg, 0,60 mmol) obtenida en el Ejemplo (3b) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (159 mg, 0,66 mmol).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,05-6,98 (2H, m), 4,52 (2H, t, J = 4,3 Hz), 4,08 (3H, s), 3,65-3,59 (4H, m), 1,22 (3H, t,

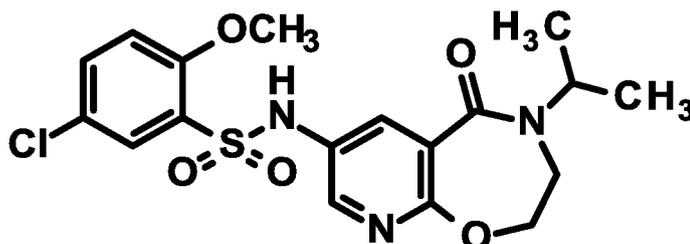
J = 7,0 Hz). Espectro EM (ES/APCI⁺): 412 (M+H), 414 (M+2+H).

(Ejemplo 4) N-(4-Etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)-5-fluoro-2-metoxibencenosulfonamida



5 El compuesto del título (206 mg, rendimiento: 88 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (1d) usando 7-amino-4-etil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (123 mg, 0,59 mmol) obtenida en el Ejemplo (3b) y cloruro de 5-fluoro-2-metoxibencenosulfonilo (150 mg, 0,67 mmol).
 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,26 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,08 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 7,6, 3,3 Hz), 7,25-7,21 (1H, m), 7,10-7,07 (1H, m), 7,02 (1H, dd, J = 9,1,3,6 Hz), 4,51 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,06 (3H, s), 3,65-3,58 (4H, m), 1,22 (3H, t, J = 7,3 Hz).
 10 Espectro EM (ES/APCI⁺): 396 (M+H).

(Ejemplo 5) 5-Cloro-2-metoxi-N-[5-oxo-4-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]bencenosulfonamida



15 (5a) 5-Cloro-2-metoxibencenosulfonamida

A una solución de cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (3 g, 12,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), se le añadió una solución acuosa al 28 % de amoníaco (20 ml, 295 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de 1 N ácido clorhídrico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,74 g, rendimiento: cuantitativo). Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 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).
 20

(5b) 5-Bromo-2-cloro-N-(2-hidroxietil)-N-(propan-2-il)piridin-3-carboxamida

El compuesto del título (1,20 g, rendimiento: 88 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (1a) usando ácido 5-bromo-2-cloropiridin-3-carboxílico (1,00 g, 4,22 mmol) y 2-(propan-2-ilamino)etanol (481 mg, 4,66 mmol).
 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,51-8,46 (1H, m), 7,82-7,73 (1H, m), 3,96-3,85 (2H, m), 3,72-3,54 (3H, m), 3,31-3,25 (1H, m), 1,38-1,09 (6H, m).
 25

(5c) 7-Bromo-4-(propan-2-il)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

A una solución de 5-bromo-2-cloro-N-(2-hidroxietil)-N-(propan-2-il)piridin-3-carboxamida (600 mg, 1,87 mmol) obtenida en el Ejemplo (5b) en N,N-dimetilformamida (20 ml), se le añadió hidruro sódico (contenido del 63 %, 141 mg, 3,70 mmol) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas y 20 minutos en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó mediante la adición de una solución saturada acuosa de cloruro sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 5 % de cloruro sódico tres veces y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (hexano/acetato de etilo = 100/0-0/100) para obtener el compuesto del título (142 mg, rendimiento: 27 %).
 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,48-8,47 (1H, m), 8,43-8,42 (1H, m), 5,06-4,99 (1H, m), 4,52 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,52 (2H, t, J = 4,6 Hz), 1,21 (6H, d, J = 6,7 Hz).
 35
 40

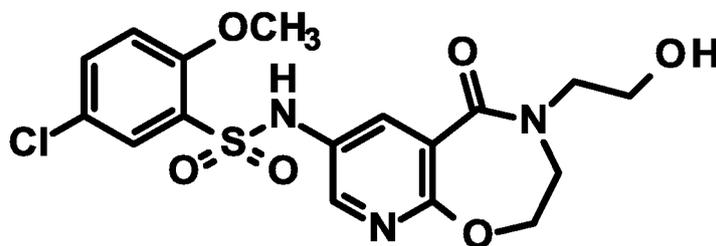
(5d) 5-Cloro-2-metoxi-N-[5-oxo-4-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]bencenosulfonamida

Una mezcla de 7-bromo-4-(propan-2-il)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (142 mg, 0,50 mmol) obtenida en el Ejemplo (5c), 5-cloro-2-metoxibencenosulfonamida (114 mg, 0,51 mmol) obtenida en el Ejemplo (5a), carbonato potásico (145 mg, 1,05 mmol), N,N'-dimetiletileno-1,2-diamina (0,27 ml, 2,5 mmol) y yoduro de cobre (I) (48,8 mg, 0,26 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas y 30 minutos en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite 545(R) y el filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 85/15). El sólido obtenido se suspendió mediante la adición de diisopropil éter, y después, el sólido se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (44,4 mg, rendimiento: 21 %).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,02-6,98 (2H, m), 5,02-4,95 (1H, m), 4,47 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,08 (3H, s), 3,48 (2H, t, J = 4,6 Hz), 1,19 (6H, d, J = 6,7 Hz).

Espectro EM (ES/APCI⁺): 426 (M+H), 428 (M+2+H).

(Ejemplo 6) 5-Cloro-N-[4-(2-hidroxiethyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida



(6a) 4-(2-Hidroxiethyl)-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

El compuesto del título (318 mg, rendimiento en 2 etapas: 51 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos (1a) y (1b) usando ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (501 mg, 2,47 mmol) y 2,2-iminodietanol (257 mg, 2,44 mmol).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,24 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,23-4,14 (1H, m), 4,06-3,96 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,73-3,59 (2H, m), 3,44-3,32 (1H, m), 3,06-3,00 (1H, m), 2,53-2,47 (1H, m).

(6b) 7-Amino-4-(2-hidroxiethyl)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

El compuesto del título (125 mg, rendimiento: 90 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (3c) usando 4-(2-hidroxiethyl)-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (158 mg, 0,62 mmol) obtenida en el Ejemplo (6a).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,90 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,52 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,92-3,88 (2H, m), 3,81-3,78 (2H, m), 3,68-3,65 (3H, m).

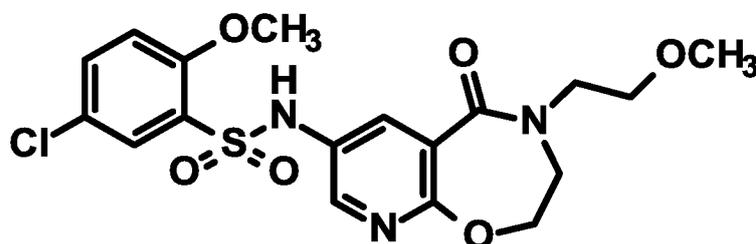
(6c) 5-Cloro-N-[4-(2-hidroxiethyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida

El compuesto del título (199 mg, rendimiento: 83 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el Ejemplo (1d) usando 7-amino-4-(2-hidroxiethyl)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (125 mg, 0,56 mmol) obtenida en el Ejemplo (6b) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (150 mg, 0,62 mmol).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,34 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,94 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,70-7,62 (2H, m), 7,26 (1H, dd, J = 10,9, 2,4 Hz), 4,82-4,79 (1H, m), 4,44 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,87 (3H, s), 3,63 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,59-3,51 (4H, m).

Espectro EM (ES/APCI⁺): 428 (M+H), 430 (M+2+H).

(Ejemplo 7) 5-Cloro-2-metoxi-N-[4-(2-metoxiethyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]bencenosulfonamida



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

A una solución de 4-(2-hidroxietil)-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (158 mg, 0,62 mmol) obtenida en el Ejemplo (6a) en tetrahidrofurano (4 ml), se le añadieron yoduro de metilo (0,062 ml, 1,0 mmol) e hidruro sódico (63 %, 32 mg, 0,84 mmol) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla, además se le añadieron yoduro de metilo (0,1 ml, 1,6 mmol) e hidruro sódico (63 %, 80 mg, 2,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Además, se añadieron a la misma, yoduro de metilo (0,1 ml, 1,6 mmol) e hidruro sódico (63 %, 60 mg, 1,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de una solución saturada acuosa de cloruro sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 85/15) para obtener el compuesto del título (76,7 mg, rendimiento: 46 %).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,30 (1H, d, J = 3,0 Hz), 9,23 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,72 (2H, t, J = 3,9 Hz), 3,87-3,84 (2H, m), 3,81 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,65 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,37 (3H, s).

(7b) 7-Amino-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

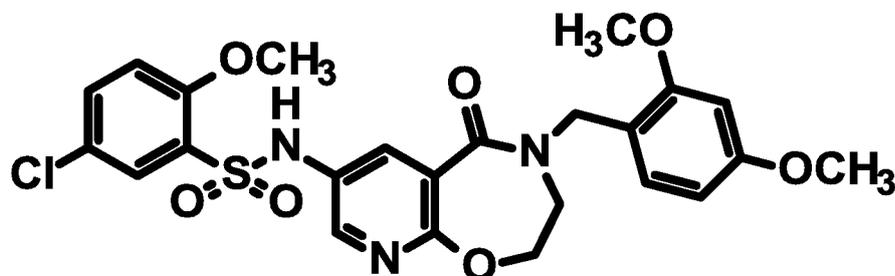
El compuesto del título (65,3 mg, rendimiento: 96 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (3c) usando 4-(2-metoxietil)-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (76,7 mg, 0,29 mmol) obtenida en el Ejemplo (7a).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,88 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,49 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,78 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,67-3,61 (6H, m), 3,37 (3H, s).

(7c) 5-Cloro-2-metoxi-N-[4-(2-metoxietil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]bencenosulfonamida

El compuesto del título (86,9 mg, rendimiento: 72 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el Ejemplo (1d) usando 7-amino-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (65,3 mg, 0,28 mmol) obtenida en el Ejemplo (7b) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (81,5 mg, 0,34 mmol).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,15-7,11 (1H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,56-4,52 (2H, m), 4,06 (3H, s), 3,76-3,70 (4H, m), 3,61 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,35 (3H, s). Espectro EM (ES/APCI⁺): 442 (M+H), 444 (M+2+H).

(Ejemplo 8) 5-Cloro-N-[4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida

(8a) 2-[(2,4-Dimetoxibencil)amino]etanol

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 sódico 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 sódico (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 en aproximadamente 1/2 de la cantidad a presión reducida. La mezcla concentrada se diluyó mediante la adición de agua y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadieron n-hexano (100 ml) y acetato de etilo (4 ml) y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con n-hexano y después se secó para obtener el compuesto del título (18,44 g, rendimiento: 90 %).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 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).

(8b) 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 N,N-dimetilformamida (0,10 ml, 1,3 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura como anteriormente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró

a presión reducida para preparar un producto en bruto de cloruro de ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico. A una solución de 2-[(2,4-dimetoxibencil)amino]etanol (5,11 g, 24,2 mmol) obtenido en el Ejemplo (8a) y N,N-diisopropiletilamina (8,25 ml, 48,5 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), se le añadió una solución del producto en bruto de cloruro de ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico en tetrahidrofurano (70 ml) durante 20 minutos en enfriamiento con hielo y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura como anteriormente durante 90 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (0,05 ml) y después, la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla concentrada se diluyó mediante la adición de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro sódico, y se añadieron a la misma sulfato de magnesio anhidro y carbón vegetal. Después de la filtración a través de un lecho de Celite 545 (R), el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadieron diisopropil éter (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 mezcla de diisopropil éter/acetato de etilo = 5/1, y después se secó para obtener el compuesto del título (8,30 g, rendimiento: 87 %).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 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).

(8c) 4-(2,4-Dimetoxibencil)-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

Una solución de bis(trimetilsilil)amida sódica en tetrahidrofurano (aprox. 1,9 mol/l, 14,4 ml, 27,4 mmol) se diluyó con tetrahidrofurano (450 ml). Una solución de 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(2-hidroxietil)-5-nitropiridin-3-carboxamida (7,22 g, 18,2 mmol) obtenida en el Ejemplo (8b) en tetrahidrofurano (450 ml) se añadió a la misma durante 70 minutos en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura como anteriormente durante 10 minutos y además se agitó 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 después, la mezcla de reacción se concentró en aproximadamente 1/5 de la cantidad a presión reducida. La mezcla concentrada se diluyó mediante la adición de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano/cloruro de metileno = 1/1/1 - 3/2/2). Al sólido obtenido, se le añadieron diisopropil éter (20 ml) y acetato de etilo (10 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con un disolvente mezcla de diisopropil éter/acetato de etilo = 2/1, y después se secó para obtener el compuesto del título (4,18 g, rendimiento: 64 %).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 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).

(8d) 7-Amino-4-(2,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

Una mezcla de 4-(2,4-dimetoxibencil)-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (4,18 g, 11,6 mmol) obtenida en el Ejemplo (8c) y paladio al 10 % sobre carbón (contenido de agua: 54,6 %, 1,36 g) en tetrahidrofurano (110 ml) y etanol (55 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas a presión normal en la atmósfera de hidrógeno. El hidrógeno en el recipiente de reacción se reemplazó con nitrógeno, y luego, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite 545(R). El disolvente en el filtrado se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (3,93 g, rendimiento: cuantitativo).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,86 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,62 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,31-7,28 (1H, m), 6,49-6,47 (2H, m), 4,75 (2H, s), 4,25 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,82 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,64 (2H, s a), 3,55 (2H, t, J = 4,9 Hz).

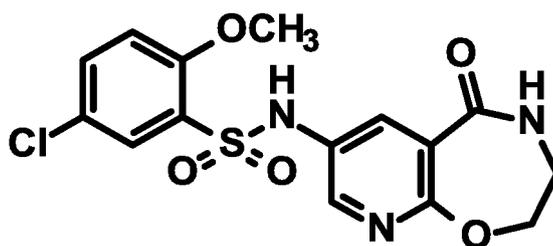
(8e) 5-Cloro-N-[4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida

A una mezcla de 7-amino-4-(2,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (229 mg, 0,70 mmol) obtenida en el Ejemplo (8d) y piridina (3,0 ml, 37,3 mmol), se le añadió cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (190 mg, 0,79 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 85/15) para obtener el compuesto del título (349 mg, rendimiento: 94 %).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,24 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,30-7,22 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,49-6,46 (2H, m), 4,70 (2H, s), 4,32 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,09 (3H, s), 3,81-3,80 (6H, m), 3,60 (2H, t, J = 4,6 Hz).

Espectro EM (ES/APCI⁺): 534 (M+H), 536 (M+2+H).

(Ejemplo 9) 5-Cloro-2-metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida

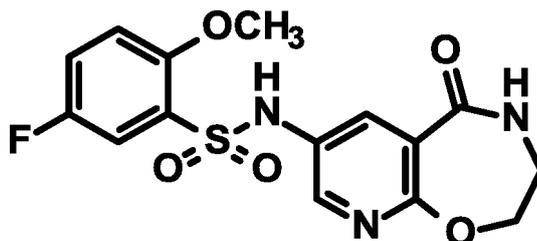


A una suspensión de 5-cloro-N-[4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida (335 mg, 0,63 mmol) obtenida en el Ejemplo (8e) en cloroformo (5 ml), se le añadieron anisol (0,136 ml, 1,25 mmol), ácido trifluoroacético (2 ml, 26 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0,165 ml, 1,88 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y la mezcla concentrada se diluyó mediante la adición de cloroformo y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se sometió a extracción con un disolvente mezcla de acetato de etilo/tetrahidrofurano = 2/1 tres veces. Todas las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió acetato de etilo y el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (154 mg, rendimiento: 64 %).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,29 (1H, s), 8,53 (1H, t a, J = 5,2 Hz), 8,11-8,08 (2H, m), 7,69-7,64 (2H, m), 7,26 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,37-4,35 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,38-3,34 (2H, m).

Espectro EM (ES/APCI⁺): 384 (M+H), 386 (M+2+H).

15 **(Ejemplo 10) 5-Fluoro-2-metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida**



(10a) N-[4-(2,4-Dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-5-fluoro-2-metoxibencenosulfonamida

A una mezcla de 7-amino-4-(2,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (200 mg, 0,61 mmol) obtenida en el Ejemplo (8d) y piridina (6 ml, 74,6 mmol), se le añadió cloruro de 5-fluoro-2-metoxibencenosulfonilo (158 mg, 0,70 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 90/10) para obtener el compuesto del título (305 mg, rendimiento: 97 %). Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,24 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,08 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,52-7,49 (1H, m), 7,26-7,20 (2H, m), 7,04-7,00 (1H, m), 6,95 (1H, s a), 6,48-6,46 (2H, m), 4,70 (2H, s), 4,31 (2H, t a, J = 4,3 Hz), 4,08 (3H, s), 3,81-3,80 (6H, m), 3,59 (2H, t a, J = 4,3 Hz).

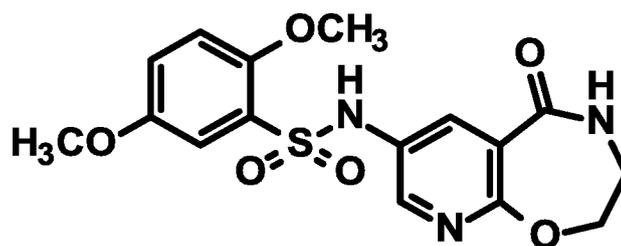
(10b) 5-Fluoro-2-metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida

A una suspensión de N-[4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-5-fluoro-2-metoxibencenosulfonamida (305 mg, 0,59 mmol) obtenida en el Ejemplo (10a) en cloroformo (5 ml), se le añadieron anisol (0,128 ml, 1,17 mmol), ácido trifluoroacético (2 ml, 26 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0,155 ml, 1,77 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y la mezcla concentrada se diluyó mediante la adición de acetato de etilo y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (192 mg, rendimiento: 89 %).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,28 (1H, s), 8,52 (1H, t a, J = 4,9 Hz), 8,11-8,08 (2H, m), 7,51-7,46 (2H, m), 7,26-7,23 (1H, m), 4,36 (2H, t, J = 4,3 Hz), 3,86 (3H, s), 3,40-3,35 (2H, m).

Espectro EM (ES/APCI⁺): 368 (M+H).

(Ejemplo 11) 2,5-Dimetoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida



(11a) N-[4-(2,4-Dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2,5-dimetoxibencenosulfonamida

A una mezcla de 7-amino-4-(2,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (200 mg, 0,61 mmol) obtenida en el Ejemplo (8d) y piridina (5 ml, 62 mmol), se le añadió cloruro de 2,5-dimetoxibencenosulfonilo (158 mg, 0,67 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 85/15) para obtener el compuesto del título (290 mg, rendimiento: 90 %).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,24 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,09-8,08 (1H, m), 7,30-7,25 (2H, m), 7,07-6,98 (3H, m), 6,48-6,45 (2H, m), 4,70 (2H, s), 4,30 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,04 (3H, s), 3,81-3,79 (6H, m), 3,75 (3H, s), 3,58 (2H, t, J = 4,6 Hz).

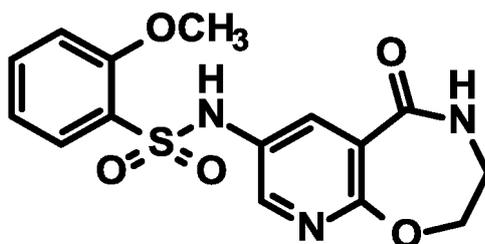
(11b) 2,5-Dimetoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida

A una solución de N-[4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2,5-dimetoxibencenosulfonamida (290 mg, 0,55 mmol) obtenida en el Ejemplo (11a) en cloroformo (4 ml), se le añadieron anisol (0,12 ml, 1,1 mmol), ácido trifluoroacético (2 ml, 26 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0,15 ml, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió diisopropil éter y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con diisopropil éter y después se secó para obtener el compuesto del título (144 mg, rendimiento: 77 %).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,16 (1H, s), 8,51 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,09 (2H, dd, J = 10,3, 3,0 Hz), 7,21-7,12 (3H, m), 4,35 (2H, t, J = 4,3 Hz), 3,81 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,39-3,34 (2H, m).

Espectro EM (ES/APCI⁺): 380 (M+H).

(Ejemplo 12) 2-Metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida



(12a) N-[4-(2,4-Dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida

A una mezcla de 7-amino-4-(2,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (150 mg, 0,46 mmol) obtenida en el Ejemplo (8d) y piridina (4 ml, 50 mmol), se le añadió cloruro de 2-metoxibencenosulfonilo (104 mg, 0,50 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 85/15) para obtener el compuesto del título (212 mg, rendimiento: 93 %).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,07-8,06 (1H, m), 7,79-7,77 (1H, m), 7,55-7,51 (1H, m), 7,30-7,24 (1H, m), 7,08-6,98 (2H, m), 6,92 (1H, s), 6,48-6,43 (2H, m), 4,69 (2H, s), 4,29 (2H, t, J = 4,3 Hz), 4,09 (3H, s), 3,81-3,78 (6H, m), 3,56 (2H, t, J = 4,6 Hz).

(12b) 2-Metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida

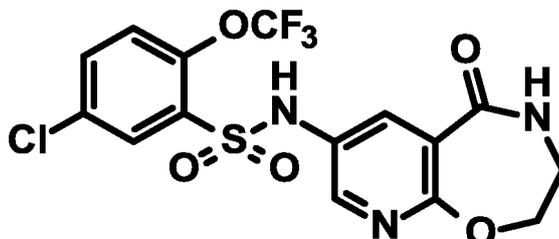
A una suspensión de N-[4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida (212 mg, 0,43 mmol) obtenida en el Ejemplo (12a) en cloroformo (4 ml), se le añadieron anisol (0,1 ml, 0,9 mmol), ácido trifluoroacético (2 ml, 26 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0,11 ml, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con cloroformo dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió diisopropil éter y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con diisopropil

éter y después se secó para obtener el compuesto del título (55,2 mg, rendimiento: 37 %).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,12 (1H, s), 8,52-8,48 (1H, m), 8,10-8,06 (2H, m), 7,70 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,61-7,56 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,03 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,34 (2H, t, J = 4,3 Hz), 3,88 (3H, s), 3,37-3,31 (2H, m).

5 Espectro EM (ES/APCI⁺): 350 (M+H).

(Ejemplo 13) 5-Cloro-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida



(13a) Cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo

10 Al ácido clorosulfónico (30,0 ml, 451 mmol), se le añadió 4-clorofenil trifluorometil éter (2,60 ml, 18,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 46 horas. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en hielo (aproximadamente 300 ml), seguido de la extracción con cloruro de metileno dos veces. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/cloruro de metileno = 1/1) para obtener el compuesto del título (aproximadamente 83 % de contenido, 4,67 g, rendimiento: 73 %) como una mezcla que contenía isómeros posicionales.

15 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,09 (0,83H, d, J = 2,7 Hz), 8,02 (0,17H, d a, J = 2,7 Hz), 7,75 (0,83H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,71 (0,17H, d, J = 8,6 Hz), 7,55-7,52 (0,17H, m), 7,50-7,47 (0,83H, m).

20 (13b) 5-Cloro-N-[4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida

A una mezcla de 7-amino-4-(2,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (260 mg, 0,79 mmol) obtenida en el Ejemplo (8d) y piridina (8 ml, 99 mmol), se le añadió cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo (aproximadamente 83 % de contenido, 325 mg, 0,92 mmol) obtenido en el Ejemplo (13a) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 0/100) para obtener el compuesto del título (305 mg, rendimiento: 66 %).

25 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,29 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,17 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,90 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,58-7,54 (1H, m), 7,38-7,27 (3H, m), 6,49-6,44 (2H, m), 4,73 (2H, s), 4,33 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,81 (6H, s), 3,63-3,60 (2H, m).

(13c) 5-Cloro-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida

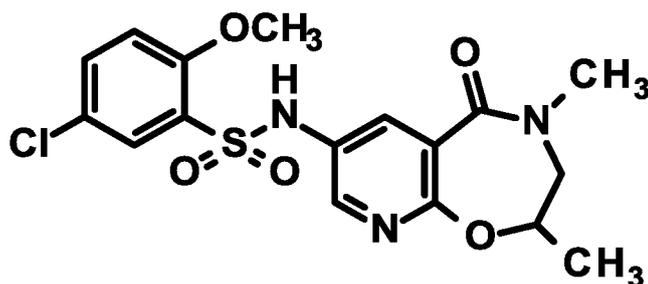
35 A una solución de 5-cloro-N-[4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida (305 mg, 0,52 mmol) obtenida en el Ejemplo (13b) y anisol (0,113 ml, 1,04 mmol) en cloroformo (8 ml), se le añadieron ácido trifluoroacético (3 ml, 39 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0,137 ml, 1,56 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas.

A la mezcla de reacción, se le añadió agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió diisopropil éter y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con diisopropil éter y después se secó para obtener el compuesto del título (171 mg, rendimiento: 75 %).

40 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,78 (1H, s), 8,58-8,53 (1H, m), 8,13-8,06 (2H, m), 7,91-7,85 (2H, m), 7,65-7,60 (1H, m), 4,39 (2H, t, J = 4,3 Hz), 3,41-3,36 (2H, m).

Espectro EM (ES/APCI⁺): 438 (M+H), 440 (M+2+H).

45 **(Ejemplo 14) 5-Cloro-N-(2,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)-2-metoxibencenosulfonamida**



(14a) 2,4-Dimetil-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

El compuesto del título (280 mg, rendimiento en 2 etapas: 44 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con los Ejemplos (1a) y (1b) usando ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (550 mg, 2,71 mmol) y 1-(metilamino)propan-2-ol (240 mg, 2,69 mmol) como materiales de partida.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,23 (2H, s), 4,92-4,85 (1H, m), 3,69-3,56 (2H, m), 3,27 (3H, s), 1,24 (3H, d, J = 12,8 Hz).

(14b) 7-Amino-2,4-dimetil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

El compuesto del título (200 mg, rendimiento: 82 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (1c) usando 2,4-dimetil-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (280 mg, 1,18 mmol) obtenida en el Ejemplo (14a).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,87 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,50 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,77-4,70 (1H, m), 4,00-3,91 (1H, m), 3,65 (2H, s a), 3,49-3,44 (1H, m), 3,35-3,27 (1H, m), 3,23 (3H, s), 1,43 (5H, d, J = 6,7 Hz).

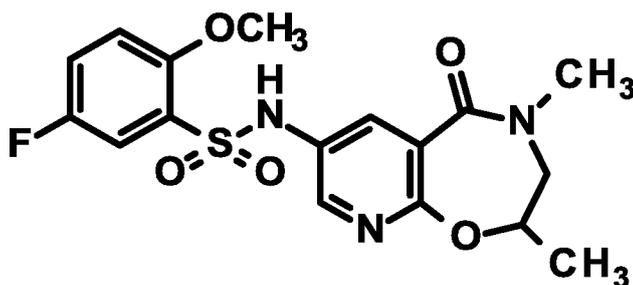
(14c) 5-Cloro-N-(2,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)-2-metoxibencenosulfonamida

El compuesto del título (90 mg, rendimiento: 46 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el Ejemplo (1d) usando 7-amino-2,4-dimetil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (99 mg, 0,48 mmol) obtenida en el Ejemplo (14b) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (132,5 mg, 0,55 mmol).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,39 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,82 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,69-7,66 (2H, m), 7,28-7,23 (1H, m), 4,73-4,67 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,55-3,49 (1H, m), 3,40-3,29 (2H, m), 3,07 (3H, s), 1,26 (4H, d, J = 6,1 Hz).

Espectro EM (ES/APCI⁺): 412 (M+H), 414 (M+2+H).

(Ejemplo 15) N-(2,4-Dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)-5-fluoro-2-metoxibencenosulfonamida

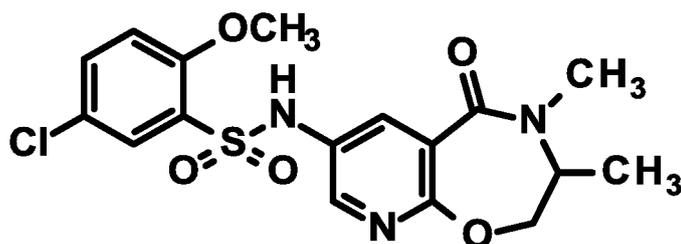


El compuesto del título (104 mg, rendimiento: 55 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el Ejemplo (1d) usando 7-amino-2,4-dimetil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (99 mg, 0,48 mmol) obtenida en el Ejemplo (14b) y cloruro de 5-fluoro-2-metoxibencenosulfonilo (114 mg, 0,51 mmol).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,38 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,82-7,81 (1H, m), 7,53-7,47 (2H, m), 7,24 (1H, dd, J = 8,5, 4,3 Hz), 4,72-4,67 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,54-3,48 (1H, m), 3,39-3,30 (1H, m), 3,07 (3H, s), 1,25 (3H, d, J = 6,1 Hz).

Espectro EM (ES/APCI⁺): 396 (M+H).

(Ejemplo 16) 5-Cloro-N-(3,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)-2-metoxibencenosulfonamida



(16a) 3,4-Dimetil-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

El compuesto del título (234 mg, rendimiento en 2 etapas: 37 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos (1a) y (1b) usando ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (550 mg, 2,71 mmol) y 2-(metilamino)propan-1-ol (240 mg, 2,69 mmol).

5 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,59 (1H, d, J = 3,0 Hz), 9,23-9,20 (1H, m), 4,70 (1H, dd, J = 13,1,5,2 Hz), 4,47 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,84-3,76 (1H, m), 3,25 (3H, s), 1,36 (4H, d, J = 7,3 Hz).

(16b) 7-Amino-3,4-dimetil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

El compuesto del título (168 mg, rendimiento: 82 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (1c) usando 3,4-dimetil-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (234 mg, 0,99 mmol) obtenida en el Ejemplo (16a).

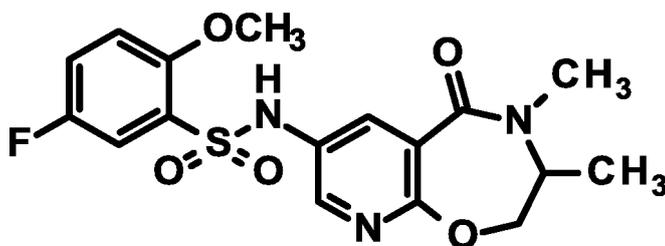
10 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,00 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,88 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,44 (1H, dd, J = 12,5, 6,4 Hz), 4,28-4,23 (1H, m), 3,81-3,71 (1H, m), 3,60 (2H, s a), 3,18 (3H, s), 1,32 (3H, d, J = 6,7 Hz).

(16c) 5-Cloro-N-(3,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)-2-metoxibencenosulfonamida

15 El compuesto del título (73 mg, rendimiento: 44 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el Ejemplo (1d) usando 7-amino-3,4-dimetil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (84 mg, 0,41 mmol) obtenida en el Ejemplo (16b) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (111 mg, 0,46 mmol).

20 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,36-8,32 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,9, 2,7 Hz), 7,06 (1H, s a), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,51 (1H, dd, J = 12,8, 5,5 Hz), 4,26 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,08 (3H, s), 3,73-3,67 (1H, m), 3,17 (3H, s), 1,30 (3H, d, J = 6,7 Hz).
Espectro EM (ES/APCI⁺): 412 (M+H), 414 (M+2+H).

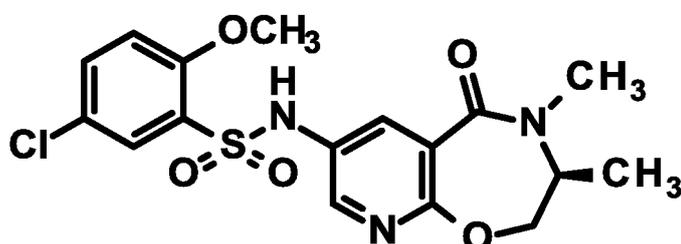
(Ejemplo 17) N-(3,4-Dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)-5-fluoro-2-metoxibencenosulfonamida



25 El compuesto del título (78 mg, rendimiento: 50 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el Ejemplo (1d) usando 7-amino-3,4-dimetil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (83 mg, 0,40 mmol) obtenida en el Ejemplo (16b) y cloruro de 5-fluoro-2-metoxibencenosulfonilo (104 mg, 0,46 mmol).

30 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,36-8,31 (2H, m), 7,49 (1H, dd, J = 7,6, 3,4 Hz), 7,24-7,20 (1H, m), 7,08 (1H, s a), 7,02 (1H, dd, J = 9,2, 4,3 Hz), 4,51 (1H, dd, J = 12,5, 5,2 Hz), 4,25 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,08 (3H, s), 3,73-3,66 (1H, m), 3,16 (3H, s), 1,29 (3H, d, J = 7,3 Hz).
Espectro EM (ES/APCI⁺): 396 (M+H).

(Ejemplo 18) 5-Cloro-N-[(3S)-3,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida



(18a) (2S)-2-[(2,4-Dimetoxibencil)amino]propan-1-ol

El compuesto del título (2,98 g, rendimiento: 99 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (8a) usando 2,4-dimetoxibenzaldehído (2,22 g, 13,4 mmol) y (2S)-2-aminopropan-1-ol (1 g, 13,3 mmol). Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,13 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,50-6,42 (2H, m), 3,85-3,79 (7H, m), 3,77-3,60 (3H, m), 3,26 (1H, dd, J = 10,6, 6,4 Hz), 2,84-2,76 (1H, m), 1,06 (3H, d, J = 6,7 Hz).

(18b) (3S)-4-(2,4-Dimetoxibencil)-3-metil-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

El compuesto del título (781,8 mg, rendimiento en 2 etapas: 60 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos (1a) y (1b) usando ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (700 mg, 3,46 mmol) y (2S)-2-[(2,4-dimetoxibencil)amino]propan-1-ol (785 mg, 3,49 mmol) obtenido en el Ejemplo (18a).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,62-9,61 (1H, m), 9,20 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,50-6,47 (2H, m), 4,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,65-4,55 (2H, m), 4,31 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,04-3,97 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,81 (3H, s), 1,23 (3H, d, J = 6,7 Hz). (18c) (3S)-3-Metil-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

A una solución de (3S)-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (450 mg, 1,21 mmol) obtenida en el Ejemplo (18b) y anisol (0,2 ml, 1,8 mmol) en cloroformo (5 ml), se le añadieron ácido trifluoroacético (3 ml, 39 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0,2 ml, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y la mezcla concentrada se diluyó mediante la adición de cloroformo, se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió diisopropil éter y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con diisopropil éter y después se secó para obtener el compuesto del título (228 mg, rendimiento: 85 %).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,49-9,47 (1H, m), 9,26-9,24 (1H, m), 6,49 (1H, s), 4,60 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,47-4,40 (1H, m), 4,02-3,94 (1H, m), 1,42-1,39 (3H, m).

(18d) (3S)-3,4-Dimetil-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

A una solución de (3S)-3-metil-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (228 mg, 1,02 mmol) obtenida en el Ejemplo (18c) en N,N-dimetilformamida (5 ml), se le añadió hidruro sódico (contenido del 63 %, 53 mg, 1,39 mmol) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Posteriormente, la mezcla se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió a la misma yoduro de metilo (0,127 ml, 2,04 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa al 5 % de cloruro sódico tres veces y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró 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 (160 mg, rendimiento: 66 %).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,59 (1H, d, J = 3,0 Hz), 9,22-9,21 (1H, m), 4,70 (1H, dd, J = 12,8, 5,5 Hz), 4,47 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,84-3,77 (1H, m), 3,25 (3H, s), 1,36 (3H, d, J = 7,3 Hz).

(18e) (3S)-7-Amino-3,4-dimetil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

El compuesto del título (175 mg, rendimiento: cuantitativo) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (3c) usando (3S)-3,4-dimetil-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (160 mg, 0,67 mmol) obtenida en el Ejemplo (18d).

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,87-7,85 (1H, m), 7,79-7,78 (1H, m), 5,47-5,44 (1H, m), 4,45-4,39 (1H, m), 4,22 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,92-3,84 (2H, m), 3,15 (3H, s), 1,32-1,23 (3H, m).

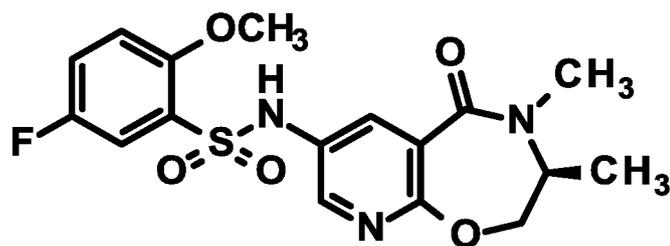
(18f) 5-Cloro-N-[(3S)-3,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida

El compuesto del título (87 mg, rendimiento: 63 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el Ejemplo (1d) usando (3S)-7-amino-3,4-dimetil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (69 mg, 0,34 mmol) obtenida en el Ejemplo (18e) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (91 mg, 0,38 mmol).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,34 (2H, dd, J = 12,1,2,4 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,10 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,51 (1H, dd, J = 12,8, 5,5 Hz), 4,26 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,07 (3H, s), 3,74-3,66 (1H, m), 3,17 (3H, s), 1,30 (3H, d, J = 7,3 Hz).

Espectro EM (ES/APCI⁺): 412 (M+H), 414 (M+2+H).

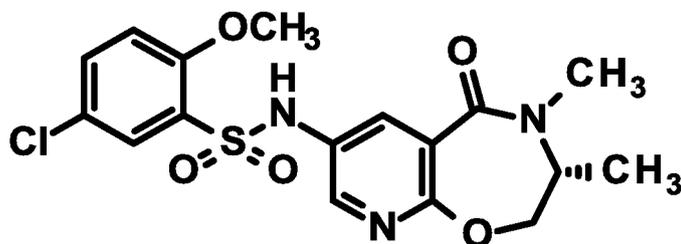
(Ejemplo 19) N-[(3S)-3,4-Dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-5-fluoro-2-metoxibencenosulfonamida



El compuesto del título (81 mg, rendimiento: 61 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el Ejemplo (1d) usando (3S)-7-amino-3,4-dimetil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (69 mg, 0,34 mmol) obtenida en el Ejemplo (18e) y cloruro de 5-fluoro-2-metoxibencenosulfonilo (88 mg, 0,39 mmol).

- 5 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,34 (2H, dd, $J = 14,9, 2,7$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 7,9, 3,0$ Hz), 7,24-7,19 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,02 (1H, dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz), 4,51 (1H, dd, $J = 12,8, 5,5$ Hz), 4,25 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 4,07 (3H, s), 3,73-3,66 (1H, m), 3,16 (3H, s), 1,29 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).
Espectro EM (ES/APCI $^+$): 396 (M+H).

10 **(Ejemplo 20) 5-Cloro-N-[(3R)-3,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida**



(20a) (2R)-2-[(2,4-Dimetoxibencil)amino]propan-1-ol

- 15 El compuesto del título (3,10 g, rendimiento: cuantitativo) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (8a) usando 2,4-dimetoxibenzaldehído (2,25 g, 13,5 mmol) y (2R)-2-aminopropan-1-ol (1,02 g, 13,6 mmol). Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,13 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,50-6,42 (2H, m), 3,86-3,79 (7H, m), 3,77-3,61 (3H, m), 3,26 (1H, dd, $J = 10,6, 6,4$ Hz), 2,84-2,76 (1H, m), 1,06 (3H, d, $J = 6,1$ Hz).

(20b) (3R)-4-(2,4-Dimetoxibencil)-3-metil-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

- 20 El compuesto del título (783 mg, rendimiento en 2 etapas: 61 %) se obtuvo usando ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (700 mg, 3,46 mmol) y (2R)-2-[(2,4-dimetoxibencil)amino]propan-1-ol (778 mg, 3,45 mmol) obtenido en el Ejemplo (20a).
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9,62 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 9,20 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,50-6,47 (2H, m), 4,95 (1H, d, $J = 14,0$ Hz), 4,65-4,54 (2H, m), 4,31 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 4,04-3,97 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,81 (3H, s), 1,23 (3H, d, $J = 7,3$ Hz).

25 (20c) (3R)-3,4-Dimetil-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

- 30 El compuesto del título (120 mg, rendimiento en 2 etapas: 48 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos (18c) y (18d) usando (3R)-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (390 mg, 1,04 mmol) obtenida en el Ejemplo (20b).
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9,59 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 9,21 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,70 (1H, dd, $J = 13,1, 5,2$ Hz), 4,47 (1H, d, $J = 13,1$ Hz), 3,84-3,77 (1H, m), 3,25 (3H, s), 1,36 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).

(20d) (3R)-7-Amino-3,4-dimetil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

- 35 El compuesto del título (87,9 mg, rendimiento: 84 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (1c) usando (3R)-3,4-dimetil-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (120 mg, 0,51 mmol) obtenida en el Ejemplo (20c).
Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,86 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 4,42 (1H, dd, $J = 12,5, 7,0$ Hz), 4,22 (1H, dd, $J = 12,5, 1,5$ Hz), 3,93-3,86 (1H, m), 3,15 (3H, s), 1,27 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).

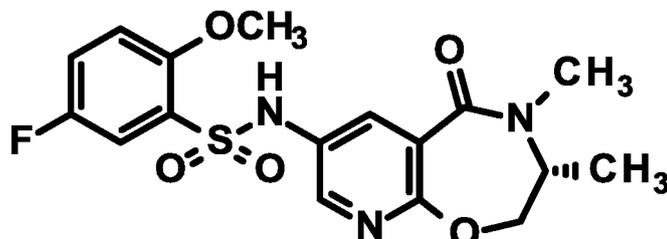
(20e) 5-Cloro-N-[(3R)-3,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida

- 40 El compuesto del título (82 mg, rendimiento: 96 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el Ejemplo (1d) usando (3R)-7-amino-3,4-dimetil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (43 mg, 0,21 mmol) obtenida en el Ejemplo (20d) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (58 mg, 0,24 mmol).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,33 (2H, dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz), 7,02-6,97 (2H, m), 4,51 (1H, dd, $J = 12,8, 5,5$ Hz), 4,26 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 4,09 (3H, s), 3,73-3,67 (1H, m), 3,16 (3H, s), 1,30 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).

Espectro EM (ES/APCI $^+$): 412 (M+H), 414 (M+2+H).

5 **(Ejemplo 21) N-[(3R)-3,4-Dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-7-il]-5-fluoro-2-metoxibencenosulfonamida**

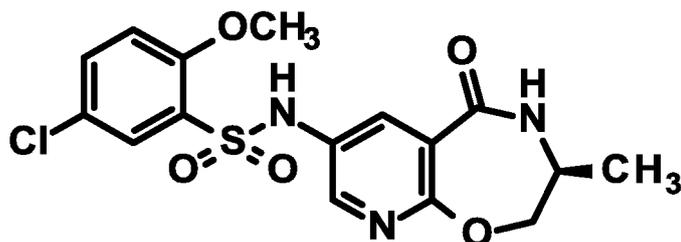


El compuesto del título (74 mg, rendimiento: 90 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el Ejemplo (1d) usando (3R)-7-amino-3,4-dimetil-3,4-dihidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-5(2H)-ona (43 mg, 0,21 mmol) obtenida en el Ejemplo (20d) y cloruro de 5-fluoro-2-metoxibencenosulfonilo (56 mg, 0,25 mmol).

10 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,33 (2H, dd, $J = 12,5, 2,7$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 7,3, 3,0$ Hz), 7,24-7,19 (1H, m), 7,04-7,00 (2H, m), 4,51 (1H, dd, $J = 12,8, 5,5$ Hz), 4,25 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 4,08 (3H, s), 3,72-3,66 (1H, m), 3,16 (3H, s), 1,29 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).

Espectro EM (ES/APCI $^+$): 396 (M+H).

15 **(Ejemplo 22) 5-Cloro-2-metoxi-N-[(3S)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]bencenosulfonamida**



(22a) (3S)-7-Amino-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

20 A una mezcla de (3S)-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (330 mg, 0,88 mmol) obtenida en el Ejemplo (18b) en tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (4 ml), se le añadió hexahidrato de cloruro de níquel (II) (432 mg, 1,82 mmol). Posteriormente, la mezcla se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. se añadió borohidruro sódico (134 mg, 3,54 mmol) a la misma durante 10 minutos, y después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de acetona, después se añadió 545(R) (aproximadamente 0,6 g) a la misma y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente en el filtrado se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (303 mg, rendimiento: cuantitativo).

25 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,10 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,31-7,26 (1H, m), 6,49-6,44 (2H, m), 4,93 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 4,57 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 4,38 (1H, dd, $J = 12,8, 5,8$ Hz), 4,12 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 4,00-3,74 (7H, m), 3,57 (2H, s a), 1,21 (3H, d, $J = 7,3$ Hz).

30 **(22b) 5-Cloro-N-[(3S)-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida**

35 A una mezcla de (3S)-7-amino-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (150 mg, 0,44 mmol) obtenida en el Ejemplo (22a) y piridina (3 ml, 37 mmol), se le añadió cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (121 mg, 0,50 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 85/15) para obtener el compuesto del título (200 mg, rendimiento: 83 %). Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,38 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 9,1, 2,4$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 6,92 (1H, s), 6,47-6,43 (2H, m), 4,91 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,51-4,41 (2H, m), 4,15-4,11 (1H, m), 4,09 (3H, s), 3,85-3,80 (1H, m), 3,80-3,79 (6H, m), 1,17 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).

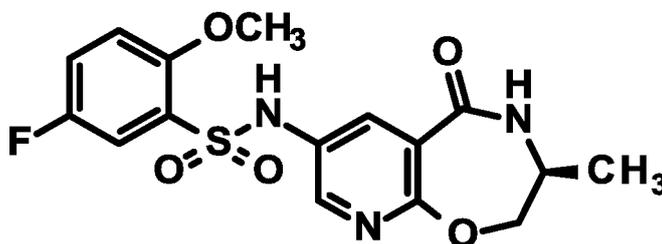
40 (22c) 5-Cloro-2-metoxi-N-[(3S)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]bencenosulfonamida

A una solución de 5-cloro-N-[(3S)-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida (200 mg, 0,36 mmol) obtenida en el Ejemplo (22b) y anisol (0,1 ml, 0,9 mmol) en cloroformo (3 ml), se le añadieron ácido trifluoroacético (1 ml, 13 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0,1 ml, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después, el residuo se diluyó con cloroformo, se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió diisopropil éter y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con diisopropil éter y después se secó para obtener el compuesto del título (105 mg, rendimiento: 72 %).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,31 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 9,1, 2,4 Hz), 7,02-6,95 (2H, m), 6,10 (1H, s a), 4,41 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,23 (1H, dd, J = 12,8, 7,3 Hz), 4,08 (3H, s), 1,31 (3H, d, J = 6,7 Hz).

Espectro EM (ES/APCI⁺): 398 (M+H), 400 (M+2+H).

(Ejemplo 23) 5-Fluoro-2-metoxi-N-[(3S)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]bencenosulfonamida



(23a) N-[(3S)-4-(2,4-Dimetoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-5-fluoro-2-metoxibencenosulfonamida

A una mezcla de (3S)-7-amino-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (150 mg, 0,44 mmol) obtenida en el Ejemplo (22a) y piridina (3 ml, 37 mmol), se le añadió cloruro de 5-fluoro-2-metoxibencenosulfonilo (120 mg, 0,53 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas y 20 minutos en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 85/15) para obtener el compuesto del título (189 mg, rendimiento: 81 %).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,39 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,30-8,29 (1H, m), 7,50 (1H, dd, J = 7,9, 3,0 Hz), 7,31-7,20 (2H, m), 7,03 (1H, dd, J = 9,1, 3,6 Hz), 6,95 (1H, s a), 6,46-6,44 (2H, m), 4,91 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,49 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,43 (1H, dd, J = 12,8, 5,5 Hz), 4,16-4,11 (1H, m), 4,09 (3H, s), 3,84-3,79 (7H, m), 1,16 (3H, d, J = 6,7 Hz).

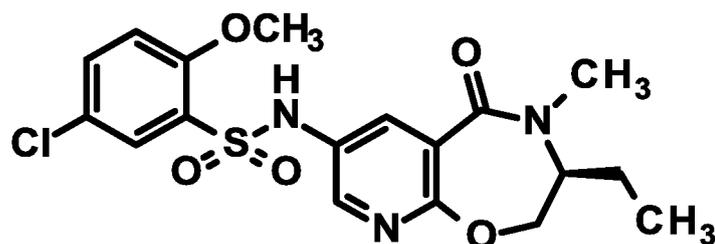
(23b) 5-Fluoro-2-metoxi-N-[(3S)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]bencenosulfonamida

A una solución de N-[(3S)-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-5-fluoro-2-metoxibencenosulfonamida (189 mg, 0,35 mmol) obtenida en el Ejemplo (23a) y anisol (0,1 ml, 0,9 mmol) en cloroformo (3 ml), se le añadieron ácido trifluoroacético (1 ml, 13 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0,1 ml, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después, el residuo se diluyó con cloroformo, se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió diisopropil éter y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con diisopropil éter y después se secó para obtener el compuesto del título (73,1 mg, rendimiento: 54 %).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 7,6, 3,3 Hz), 7,25-7,20 (1H, m), 7,07-7,00 (2H, m), 6,14 (1H, s a), 4,41 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,22 (1H, dd, J = 12,8, 7,3 Hz), 4,07 (3H, s), 3,88-3,82 (1H, m), 1,30 (3H, d, J = 7,3 Hz).

Espectro EM (ES/APCI⁺): 382 (M+H).

(Ejemplo 24) 5-Cloro-N-[(3S)-3-etil-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida



(24a) (2S)-2-[(2,4-Dimetoxibencil)amino]butan-1-ol

El compuesto del título (2,54 g, rendimiento: 97 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (8a) usando 2,4-dimetoxibenzaldehído (1,81 g, 10,9 mmol) y (2S)-2-aminobutan-1-ol (0,98 g, 11,0 mmol). Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,12 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,48-6,41 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,71 (2H, s), 3,66 (1H, dd, J = 10,3, 4,3 Hz), 3,31 (1H, dd, J = 10,3, 6,1 Hz), 2,60-2,52 (1H, m), 1,54-1,38 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).

(24b) (3S)-7-Bromo-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-etil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

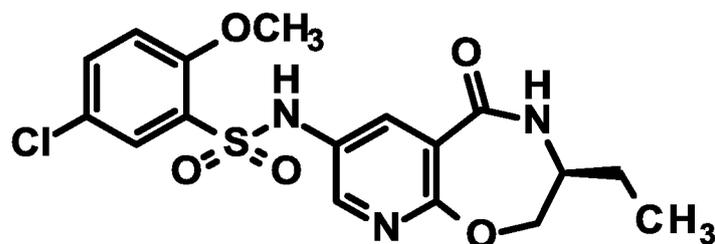
El compuesto del título (379 mg, rendimiento en 2 etapas: 78 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos (1a) y (1b) usando ácido 5-bromo-2-cloropiridin-3-carboxílico (500 mg, 2,11 mmol) y (2S)-2-[(2,4-dimetoxibencil)amino]butan-1-ol (506 mg, 2,11 mmol) obtenido en el Ejemplo (24a). Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,90 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,34-7,31 (1H, m), 6,49-6,46 (2H, m), 5,08 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 13,1, 5,2 Hz), 4,41 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,11-4,09 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,69-3,63 (1H, m), 1,62-1,52 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz).

(24c) (3S)-7-Bromo-3-etil-4-metil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

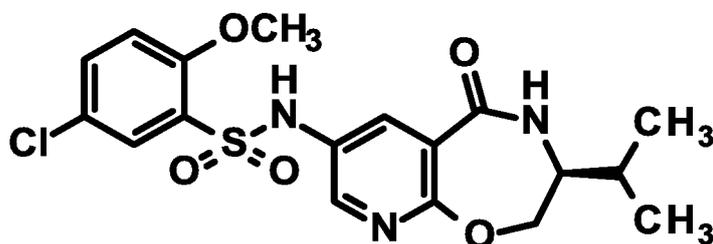
El compuesto del título (85,1 mg, rendimiento en 2 etapas: 66 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos (18c) y (18d) usando (3S)-7-bromo-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-etil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (189 mg, 0,45 mmol) obtenida en el Ejemplo (24b). Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,86 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,72 (1H, dd, J = 13,1, 5,2 Hz), 4,30 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,48-3,41 (1H, m), 3,22 (3H, s), 1,72-1,64 (2H, m), 1,05 (3H, t, J = 7,6 Hz).

(24d) 5-Cloro-N-[(3S)-3-etil-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida

El compuesto del título (63,2 mg, rendimiento: 50 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (5d) usando (3S)-7-bromo-3-etil-4-metil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (85,1 mg, 0,30 mmol) obtenida en el Ejemplo (24c) y 5-cloro-2-metoxibencenosulfonamida (75,8 mg, 0,34 mmol) obtenida en el Ejemplo (5a). Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,39-8,31 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,13 (1H, s a), 6,99 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,67 (1H, dd, J = 13,4, 5,5 Hz), 4,22 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,07 (3H, s), 3,43-3,37 (1H, m), 3,19 (3H, s), 1,70-1,60 (2H, m), 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz). Espectro EM (ES/APCI⁺): 426 (M+H), 428 (M+2+H).

(Ejemplo 25) 5-Cloro-N-[(3S)-3-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida

El compuesto del título (133 mg, rendimiento en 2 etapas: 72 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos (5d) y (9) usando (3S)-7-bromo-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-etil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (189 mg, 0,45 mmol) obtenida en el Ejemplo (24b) y 5-cloro-2-metoxibencenosulfonamida (104 mg, 0,47 mmol) obtenida en el Ejemplo (5a). Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,25 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 9,1, 2,4 Hz), 7,29-7,25 (1H, m), 7,00 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,27 (1H, s a), 4,42 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,33 (1H, dd, J = 12,8, 6,7 Hz), 4,07 (3H, s), 3,59-3,53 (1H, m), 1,73-1,60 (2H, m), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz). Espectro EM (ES/APCI⁺): 412 (M+H), 414 (M+2+H).

(Ejemplo 26) 5-Cloro-2-metoxi-N-[(3S)-5-oxo-3-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]bencenosulfonamida

(26a) (2S)-2-[(2,4-Dimetoxibencil)amino]-3-metilbutan-1-ol

5 El compuesto del título (2,53 g, rendimiento: 99 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (8a) usando 2,4-dimetoxibenzaldehído (1,68 g, 10,9 mmol) y (2S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (1,04 g, 10,1 mmol).

10 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,11 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,50-6,42 (2H, m), 3,88-3,81 (7H, m), 3,71 (2H, d, J = 4,3 Hz), 3,65 (1H, dd, J = 10,3, 4,3 Hz), 3,35 (1H, dd, J = 10,3, 6,7 Hz), 2,40-2,35 (1H, m), 1,84-1,73 (1H, m), 0,95 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,7 Hz).

(26b) (3S)-7-Bromo-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-(propan-2-il)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

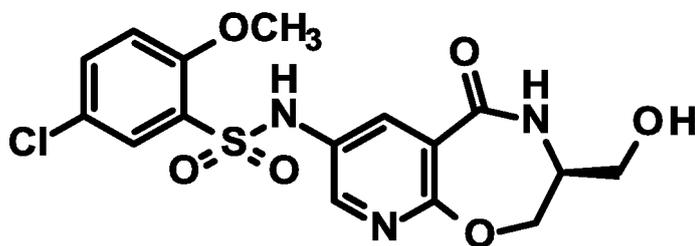
El compuesto del título (1,43 g, rendimiento en 2 etapas: 77 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos (1a) y (1b) usando ácido 5-bromo-2-cloropiridin-3-carboxílico (1,00 g, 4,23 mmol) y (2S)-2-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-3-metilbutan-1-ol (1,07 g, 4,22 mmol) obtenido en el Ejemplo (26a).

15 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,84 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,37 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,38-7,35 (1H, m), 6,50-6,43 (2H, m), 5,33 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,66 (1H, dd, J = 12,8, 5,5 Hz), 4,17-4,11 (1H, m), 4,00 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,83 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,40 (1H, dd, J = 10,9, 5,5 Hz), 1,85-1,78 (1H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,02 (3H, d, J = 6,7 Hz).

20 (26c) 5-Cloro-2-metoxi-N-[(3S)-5-oxo-3-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]bencenosulfonamida

El compuesto del título (186 mg, rendimiento en 2 etapas: 53 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos (5d) y (9) usando (3S)-7-bromo-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-(propan-2-il)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (355 mg, 0,82 mmol) obtenida en el Ejemplo (26b) y 5-cloro-2-metoxibencenosulfonamida (199 mg, 0,90 mmol) obtenida en el Ejemplo (5a).

25 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,29 (2H, dd, J = 16,4, 3,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,10 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,36-6,33 (1H, m), 4,47-4,39 (2H, m), 4,07 (3H, s), 3,35-3,29 (1H, m), 1,95-1,88 (1H, m), 1,08-1,00 (6H, m). Espectro EM (ES/APCI⁺): 426 (M+H), 428 (M+2+H).

(Ejemplo 27) 5-Cloro-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida

30

(27a) (2R)-3-(Benciloxi)-2-[(2,4-dimetoxibencil)amino]propan-1-ol

El compuesto del título (4,18 g, rendimiento: cuantitativo) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (8a) usando 2,4-dimetoxibenzaldehído (2,00 g, 12,0 mmol) y (2R)-2-amino-3-(benciloxi)propan-1-ol (2,18 g, 12,0 mmol).

35 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,36-2,26 (5H, m), 7,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,45-6,42 (2H, m), 4,46 (2H, s), 3,81-3,68 (9H, m), 3,52 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,44 (1H, dd, J = 11,0, 4,3 Hz), 2,95-2,90 (1H, m).

(27b) N-[(2R)-1-(Benciloxi)-3-hidroxiopropan-2-il]-2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitropiridin-3-carboxamida

40 A una suspensión de ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (1,21 g, 5,97 mmol) en cloruro de metileno (30 ml), se le añadieron cloruro de oxalilo (0,64 ml, 7,5 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,024 ml, 0,31 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura como anteriormente durante 30 minutos. La mezcla de reacción

se concentró a presión reducida para preparar un producto en bruto de cloruro de ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico. A una solución de (2R)-3-(benciloxi)-2-[(2,4-dimetoxibencil)amino]propan-1-ol (1,98 g, 5,97 mmol) obtenido en el Ejemplo (27a) y N,N-diisopropiletilamina (2,05 ml, 12,1 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), se le añadió una solución del producto en bruto de cloruro de ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico en tetrahidrofurano (15 ml) durante 10 minutos en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura como anteriormente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (0,05 ml) y después, la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla concentrada se diluyó mediante la adición de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 3/2 - 2/3) para obtener el compuesto del título (2,74 g, rendimiento: 89 %). Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,21-9,18 (1H, m), 8,59-8,25 (1H, m), 7,58-6,98 (6H, m), 6,54-6,30 (2H, m), 4,97-2,83 (14H, m).

(27c) (3S)-3-[(Benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

Una solución de bis(trimetilsilil)amida sódica en tetrahidrofurano (aprox. 1,9 mol/l, 4,2 ml, 8,0 mmol) se diluyó con tetrahidrofurano (130 ml). Una solución de N-[(2R)-1-(benciloxi)-3-hidroxiopropan-2-il]-2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitropiridin-3-carboxamida (2,73 g, 5,29 mmol) obtenida en el Ejemplo (27b) en tetrahidrofurano (130 ml) se añadió a la misma durante 40 minutos en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura como anteriormente durante 10 minutos y se agitó además a temperatura ambiente durante 40 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml), y después, la mezcla se concentró en aproximadamente 1/5 de la cantidad a presión reducida. La mezcla concentrada se diluyó mediante la adición de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (1,93 g, rendimiento: 76 %). Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,53 (1H, d, J = 3,1 Hz), 9,12 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,35-7,19 (6H, m), 6,49-6,46 (2H, m), 5,06 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,88 (1H, dd, J = 12,9, 5,1 Hz), 4,52 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,46 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,40 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,26 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,16-4,10 (1H, m), 3,83 (6H, s), 3,56 (1H, dd, J = 9,4, 7,4 Hz), 3,48 (1H, dd, J = 9,4, 6,1 Hz).

(27d) (3S)-7-Amino-3-[(benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

Una mezcla de (3S)-3-[(benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (1,93 g, 4,03 mmol) obtenida en el Ejemplo (27c) y paladio al 10 % sobre carbón (contenido de agua: 54,6 %, 0,48 g) en tetrahidrofurano (26 ml) y etanol (13 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas a presión normal en la atmósfera de hidrógeno. El hidrógeno en el recipiente de reacción se reemplazó con nitrógeno, y luego, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite 545(R). El disolvente en el filtrado se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 1/0 - 20/1) para obtener el compuesto del título (1,57 g, rendimiento: 87 %). Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,09 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,87 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,35-7,26 (6H, m), 6,46-6,44 (2H, m), 5,09 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,67 (1H, dd, J = 12,7, 5,3 Hz), 4,53-4,42 (3H, m), 4,08-3,97 (2H, m), 3,80 (6H, s), 3,63 (1H, dd, J = 9,6, 7,2 Hz), 3,56-3,47 (3H, m).

(27e) N-[(3S)-3-[(Benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-5-cloro-2-metoxibencenosulfonamida

A una mezcla de (3S)-7-amino-3-[(benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (226 mg, 0,50 mmol) obtenida en el Ejemplo (27d) y piridina (0,81 ml, 37,3 mmol), se le añadió cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (134 mg, 0,55 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 minutos en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida, y la mezcla concentrada se diluyó mediante la adición de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (323 mg, rendimiento: 98 %). Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,36 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 7,34-7,21 (6H, m), 7,00 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,90 (1H, s), 6,45-6,43 (2H, m), 5,04 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,73 (1H, dd, J = 12,9, 5,1 Hz), 4,49-4,39 (3H, m), 4,08-4,05 (4H, m), 4,01-3,97 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,55 (1H, dd, J = 9,6, 7,6 Hz), 3,43 (1H, dd, J = 9,6, 6,5 Hz).

(27f) 5-Cloro-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida

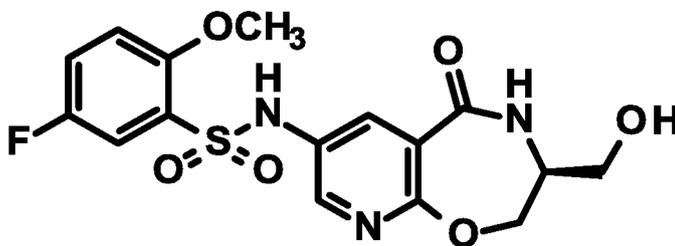
A una solución de N-[(3S)-3-[(benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-5-cloro-2-metoxibencenosulfonamida (324 mg, 0,50 mmol) obtenida en el Ejemplo (27e) y anisol (0,17 ml, 1,6 mmol) en cloroformo (2,5 ml), se le añadieron ácido trifluoroacético (0,76 ml, 9,9 mmol) y ácido

trifluorometanosulfónico (0,13 ml, 1,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de bicarbonato sódico (0,83 g, 9,9 mmol) y agua (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, además se le añadió bicarbonato sódico (0,13 g, 1,5 mmol), y después, la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla concentrada se diluyó mediante la adición de tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió a la misma ácido sulfúrico 2 N (0,50 ml, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,50 ml, 1,0 mmol) y la mezcla se concentró a presión reducida. A la mezcla concentrada, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro sódico y la mezcla se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se volvió ácida mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de la extracción con un disolvente mezcla de cloroformo/isopropanol = 3/1 dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió acetato de etilo y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y después se secó para obtener el compuesto del título (162 mg, rendimiento: 79 %).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,29 (1H, s a), 8,35 (1H, d a, J = 4,3 Hz), 8,24 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,07 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,68-7,64 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 9,0 Hz), 5,04 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,40-4,32 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,48-3,36 (3H, m).

Espectro EM (ES/APCI): 412 (M-H), 414 (M+2-H).

(Ejemplo 28) 5-Fluoro-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida



(28a) N-[(3S)-3-[(Benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-5-fluoro-2-metoxibencenosulfonamida

A una mezcla de (3S)-7-amino-3-[(benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (310 mg, 0,69 mmol) obtenida en el Ejemplo (27d) y piridina (1,1 ml, 13,7 mmol), se le añadió cloruro de 5-fluoro-2-metoxibencenosulfonilo (171 mg, 0,76 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 minutos en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida, y la mezcla concentrada se diluyó mediante la adición de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (425 mg, rendimiento: 97 %).

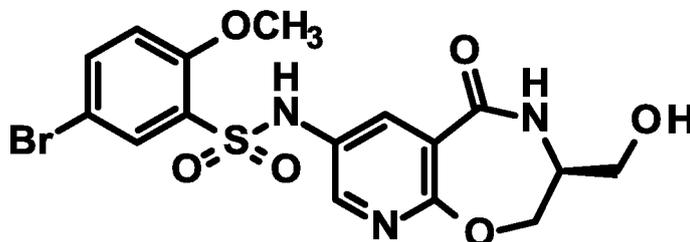
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,37 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 7,4, 3,1 Hz), 7,34-7,19 (7H, m), 7,02 (1H, dd, J = 9,0, 3,9 Hz), 6,97 (1H, s a), 6,45-6,42 (2H, m), 5,03 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,72 (1H, dd, J = 12,7, 5,3 Hz), 4,48-4,39 (3H, m), 4,07-3,96 (5H, m), 3,79 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,54 (1H, dd, J = 9,6, 7,4 Hz), 3,42 (1H, dd, J = 9,6, 6,5 Hz).

(28b) 5-Fluoro-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida

A una solución de N-[(3S)-3-[(benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-5-fluoro-2-metoxibencenosulfonamida (213 mg, 0,33 mmol) obtenida en el Ejemplo (28a) y anisol (0,11 ml, 1,0 mmol) en cloroformo (1,7 ml), se le añadieron ácido trifluoroacético (0,51 ml, 6,6 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0,09 ml, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de bicarbonato sódico (0,65 g, 7,7 mmol) y agua (3,4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y la mezcla concentrada se diluyó mediante la adición de tetrahidrofurano (3,4 ml). Se añadió a la misma ácido sulfúrico 2 N (0,34 ml, 0,68 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,34 ml, 0,68 mmol) y la mezcla se concentró a presión reducida. A la mezcla concentrada, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro sódico y la mezcla se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se volvió ácida mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de la extracción con un disolvente mezcla de cloroformo/isopropanol = 3/1 dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió acetato de etilo y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y después se secó para obtener el compuesto del título (113 mg, rendimiento: 85 %).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,27 (1H, s a), 8,34 (1H, d a, J = 3,9 Hz), 8,24 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,51-7,47 (2H, m), 7,26-7,22 (1H, m), 5,04 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,38-4,32 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,50-

3,38 (3H, m).

Espectro EM (ES/APCI⁺): 398 (M+H).**(Ejemplo 29) 5-Bromo-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida**

5

(29a) N-[(3S)-3-[(Benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-5-bromo-2-metoxibencenosulfonamida

A una mezcla de (3S)-7-amino-3-[(benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (200 mg, 0,45 mmol) obtenida en el Ejemplo (27d) y piridina (0,72 ml, 8,9 mmol), se le añadió cloruro de 5-bromo-2-metoxibencenosulfonilo (140 mg, 0,49 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 0/100) para obtener el compuesto del título (318 mg, rendimiento: cuantitativo).

10

15

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,37 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,33-7,21 (5H, m), 6,95 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,44 (2H, d, J = 6,7 Hz), 5,04 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,73 (1H, dd, J = 12,9, 5,1 Hz), 4,49-4,39 (3H, m), 4,08-4,05 (4H, m), 3,99 (1H, dd, J = 12,3, 6,6 Hz), 3,79 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,55 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,44 (1H, dd, J = 9,4, 6,6 Hz).

(29b) 5-Bromo-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida

20

25

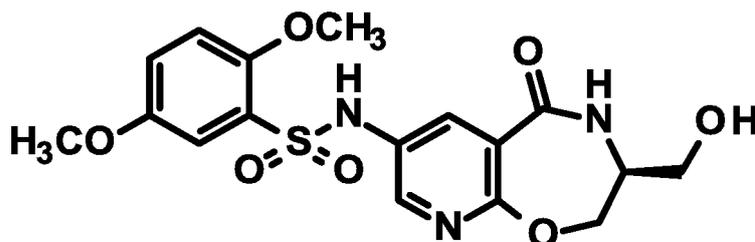
30

35

A una solución de N-[(3S)-3-[(benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-5-bromo-2-metoxibencenosulfonamida (318 mg, 0,46 mmol) obtenida en el Ejemplo (29a) y anisol (0,15 ml, 1,4 mmol) en cloroformo (2,5 ml), se le añadieron ácido trifluoroacético (0,7 ml, 9,1 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0,12 ml, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de agua (5 ml) y tetrahidrofurano (2,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió cuidadosamente bicarbonato sódico (0,92 g, 10,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla, se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,5 ml, 1,0 mmol) y la mezcla se lavó con acetato de etilo. A la capa acuosa, se le añadió ácido clorhídrico 2 N (0,75 ml, 1,5 mmol), seguido de la extracción con un disolvente mezcla de cloroformo/isopropanol = 3/1. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió acetato de etilo y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y después se secó para obtener el compuesto del título (147 mg, rendimiento: 71 %).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,29 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,80-7,76 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,4 Hz), 5,05 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,37-4,35 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,50-3,38 (3H, m).

Espectro EM (ES/APCI⁺): 458 (M+H), 460 (M+2+H).

(Ejemplo 30) N-[(3S)-3-(Hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2,5-dimetoxibencenosulfonamida

40

(30a) N-[(3S)-3-[(Benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2,5-dimetoxibencenosulfonamida

A una mezcla de (3S)-7-amino-3-[(benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (180 mg, 0,40 mmol) obtenida en el Ejemplo (27d) y piridina (0,65 ml, 8,0 mmol), se le añadió cloruro de 2,5-

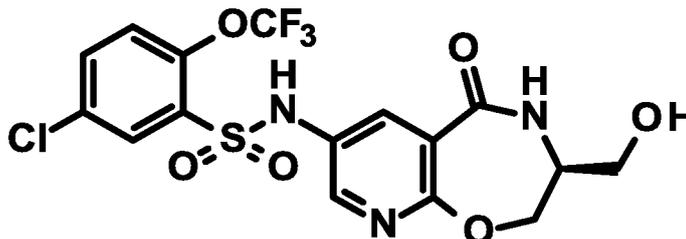
dimetoxibencenosulfonilo (104 mg, 0,44 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 0/100) para obtener el compuesto del título (266 mg, rendimiento: cuantitativo). Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,42 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,33-7,21 (8H, m), 7,03 (1H, dd, J = 9,0, 3,1 Hz), 6,98 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,45-6,41 (2H, m), 5,03 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,71 (1H, dd, J = 12,7, 5,3 Hz), 4,47-4,38 (3H, m), 4,06-3,95 (5H, m), 3,79 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,55 (1H, dd, J = 9,6, 7,6 Hz), 3,42 (1H, dd, J = 9,6, 6,5 Hz).

(30b) N-[(3S)-3-(Hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2,5-dimetoxibencenosulfonamida

A una solución de N-[(3S)-3-[(benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2,5-dimetoxibencenosulfonamida (266 mg, 0,41 mmol) obtenida en el Ejemplo (30a) y anisol (0,13 ml, 1,2 mmol) en cloroformo (2,5 ml), se le añadieron ácido trifluoroacético (0,63 ml, 8,2 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0,11 ml, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de agua (5 ml) y tetrahidrofurano (2,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió cuidadosamente bicarbonato sódico (0,83 g, 9,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,5 ml, 1,0 mmol) y la mezcla se lavó con acetato de etilo. A la capa acuosa, se le añadió ácido clorhídrico 2 N (0,75 ml, 1,5 mmol), seguido de la extracción con un disolvente mezcla de cloroformo/isopropanol = 3/1. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió acetato de etilo y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y después se secó para obtener el compuesto del título (74 mg, rendimiento: 44 %).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,17 (1H, s a), 8,35 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,19-7,13 (2H, m), 4,36-4,32 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,49-3,35 (3H, m). Espectro EM (ES/APCI⁺): 410 (M+H).

(Ejemplo 31) 5-Cloro-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida



(31a) N-[(3S)-3-[(Benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-5-cloro-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida

A una mezcla de (3S)-7-amino-3-[(benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (220 mg, 0,49 mmol) obtenida en el Ejemplo (27d) y piridina (0,79 ml, 9,8 mmol), se le añadió cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo (aproximadamente 83 % de contenido, 159 mg, 0,54 mmol) obtenido en el Ejemplo (13a) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se diluyó mediante la adición de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 65/35) para obtener el compuesto del título (239 mg, rendimiento: 69 %).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,45 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,88 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 7,39-7,21 (7H, m), 6,99 (1H, s a), 6,46-6,42 (2H, m), 5,05 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,75 (1H, dd, J = 12,9, 5,1 Hz), 4,50-4,39 (3H, m), 4,10-4,00 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,55 (1H, dd, J = 9,6, 7,6 Hz), 3,44 (1H, dd, J = 9,6, 6,5 Hz).

(31b) 5-Cloro-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida

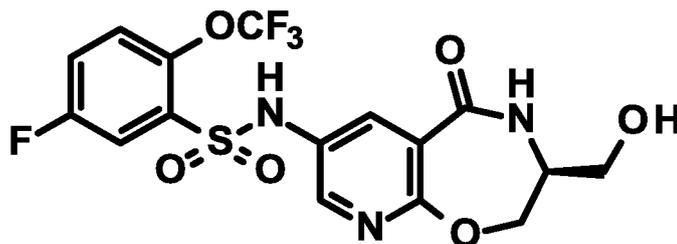
A una solución de N-[(3S)-3-[(benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-5-cloro-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida (234 mg, 0,33 mmol) obtenida en el Ejemplo (31a) y anisol (0,11 ml, 1,0 mmol) en cloroformo (1,6 ml), se le añadieron ácido trifluoroacético (0,51 ml, 6,6 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0,09 ml, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de agua (3,2 ml) y tetrahidrofurano (1,6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió cuidadosamente bicarbonato sódico (0,67 g, 7,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A la mezcla concentrada, se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,33 ml, 0,66 mmol) y la mezcla

se lavó con acetato de etilo. A la capa acuosa, se le añadió ácido clorhídrico 1 N (0,66 ml, 0,66 mmol), seguido de la extracción con un disolvente mezcla de cloruro de metileno/isopropanol = 4/1. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió acetato de etilo y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y después se secó para obtener el compuesto del título (101 mg, rendimiento: 65 %).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,77 (1H, s a), 8,41 (1H, d a, J = 4,3 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,64-7,60 (1H, m), 5,07 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,43-4,34 (2H, m), 3,52-3,37 (3H, m).

Espectro EM (IEN+): 468 (M+H), 470 (M+2+H).

10 **(Ejemplo 32) 5-Fluoro-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-(trifluorometoxi)benzenosulfonamida**



(32a) Cloruro de 5-fluoro-2-(trifluorometoxi)benzenosulfonilo

El compuesto del título (aproximadamente 50 % de contenido, 2,49 g, rendimiento: 81 %) se obtuvo como una mezcla que contenía isómeros posicionales mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (13a) usando 4-fluorofenil trifluorometil éter (2,00 g, 11,1 mmol).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,87-7,82 (1H, m), 7,65-7,60 (0 5H, m), 7,57-7,47 (1H, m), 7,42 (0 5H, t, J = 9,0 Hz).

20 (32 b) N-[(3S)-3-[(Benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-5-fluoro-2-(trifluorometoxi)benzenosulfonamida

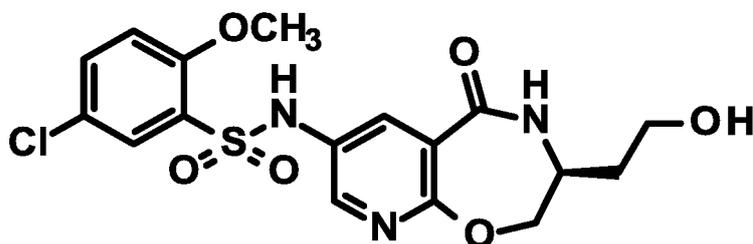
A una mezcla de (3S)-7-amino-3-[(benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (410 mg, 0,91 mmol) obtenida en el Ejemplo (27d) y piridina (1,48 ml, 18,2 mmol), se le añadió cloruro de 5-fluoro-2-(trifluorometoxi)benzenosulfonilo (aproximadamente 50 % de contenido, 280 mg, 1,00 mmol) obtenido en el Ejemplo (32a) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se diluyó mediante la adición de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 65/35) para obtener el compuesto del título (265 mg, rendimiento: 42 %).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,44 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 7,4, 3,1 Hz), 7,45-7,40 (1H, m), 7,34-7,22 (7H, m), 7,01 (1H, s a), 6,46-6,42 (2H, m), 5,04 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,74 (1H, dd, J = 12,9, 5,1 Hz), 4,49-4,39 (3H, m), 4,10-3,99 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,55 (1H, dd, J = 9,6, 7,6 Hz), 3,43 (1H, dd, J = 9,6, 6,3 Hz).

35 (32c) 5-Fluoro-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-(trifluorometoxi)benzenosulfonamida

A una solución de N-[(3S)-3-[(benciloxi)metil]-4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-5-fluoro-2-(trifluorometoxi)benzenosulfonamida (258 mg, 0,37 mmol) obtenida en el Ejemplo (32b) y anisol (0,12 ml, 1,1 mmol) en cloroformo (1,8 ml), se le añadieron ácido trifluoroacético (0,57 ml, 7,5 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0,10 ml, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de agua (3,6 ml) y tetrahidrofurano (1,8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió cuidadosamente bicarbonato sódico (0,75 g, 9,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A la mezcla concentrada, se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,37 ml, 0,74 mmol), seguido de la extracción con acetato de etilo. A la capa acuosa, se le añadió ácido clorhídrico 1 N (0,75 ml, 0,75 mmol), seguido de la extracción con un disolvente mezcla de cloruro de metileno/isopropanol = 4/1. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió acetato de etilo y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y después se secó para obtener el compuesto del título (135 mg, rendimiento: 80 %).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,77 (1H, s a), 8,40 (1H, d a, J = 4,3 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,76-7,72 (1H, m), 7,69-7,63 (2H, m), 5,07 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,44-4,34 (2H, m), 3,54-3,37 (3H, m). Espectro EM (IEN+): 452 (M+H).

(Ejemplo 33) 5-Cloro-N-[(3S)-3-(2-hidroxietyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida

(33a) (6S)-N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,2,11,11-tetrametil-3,3,10,10-tetrafenil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-amina

- 5 A una solución de [(2S)-1,4-dihidroxiбутан-2-il]carbamato de *tert*-butilo (2,00 g, 9,74 mmol) en cloruro de metileno (50 ml), se le añadieron imidazol (1,99 g, 11,5 mmol) y *tert*-butil(cloro)difenilsilano (5,89 g, 21,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 90/10) para obtener [(6S)-2,2,11,11-tetrametil-3,3,10,10-tetrafenil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-il]carbamato de *tert*-butilo. Al [(6S)- 2,2,11,11-tetrametil-3,3,10,10-tetrafenil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-il]carbamato de *tert*-butilo obtenido de esta manera, se le añadió ácido trifluoroacético (50 ml, 653 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se neutralizó mediante la adición de bicarbonato sódico saturado, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto de (6S)-2,2,11,11-tetrametil-3,3,10,10-tetrafenil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-amina. A una solución del producto en bruto de (6S)-2,2,11,11-tetrametil-3,3,10,10-tetrafenil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-amina obtenida de esta manera en metanol (9,35 ml), se le añadieron 2,4-dimetoxibenzaldehído (2,11 g, 12,7 mmol) y trietilamina (9,56 ml, 69,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, a la mezcla de reacción, se le añadió sulfato sódico anhidro (0,901 g, 6,34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Posteriormente, a la mezcla de reacción, se añadió borohidruro sódico (0,24 g, 6,34 mmol) en enfriamiento con hielo y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura como anteriormente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 40/60) para obtener el compuesto del título (8,08 g, rendimiento en 3 etapas: cuantitativo).
- 10 y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 90/10) para obtener [(6S)-2,2,11,11-tetrametil-3,3,10,10-tetrafenil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-il]carbamato de *tert*-butilo. Al [(6S)- 2,2,11,11-tetrametil-3,3,10,10-tetrafenil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-il]carbamato de *tert*-butilo obtenido de esta manera, se le añadió ácido trifluoroacético (50 ml, 653 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se neutralizó mediante la adición de bicarbonato sódico saturado, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto de (6S)-2,2,11,11-tetrametil-3,3,10,10-tetrafenil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-amina. A una solución del producto en bruto de (6S)-2,2,11,11-tetrametil-3,3,10,10-tetrafenil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-amina obtenida de esta manera en metanol (9,35 ml), se le añadieron 2,4-dimetoxibenzaldehído (2,11 g, 12,7 mmol) y trietilamina (9,56 ml, 69,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, a la mezcla de reacción, se le añadió sulfato sódico anhidro (0,901 g, 6,34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Posteriormente, a la mezcla de reacción, se añadió borohidruro sódico (0,24 g, 6,34 mmol) en enfriamiento con hielo y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura como anteriormente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 40/60) para obtener el compuesto del título (8,08 g, rendimiento en 3 etapas: cuantitativo).
- 15 A una solución del producto en bruto de (6S)-2,2,11,11-tetrametil-3,3,10,10-tetrafenil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-amina. A una solución del producto en bruto de (6S)-2,2,11,11-tetrametil-3,3,10,10-tetrafenil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-amina obtenida de esta manera en metanol (9,35 ml), se le añadieron 2,4-dimetoxibenzaldehído (2,11 g, 12,7 mmol) y trietilamina (9,56 ml, 69,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, a la mezcla de reacción, se le añadió sulfato sódico anhidro (0,901 g, 6,34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Posteriormente, a la mezcla de reacción, se añadió borohidruro sódico (0,24 g, 6,34 mmol) en enfriamiento con hielo y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura como anteriormente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 40/60) para obtener el compuesto del título (8,08 g, rendimiento en 3 etapas: cuantitativo).
- 20 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,70-7,59 (8H, m), 7,45-7,30 (12H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,51-6,35 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,74-3,51 (6H, m), 2,90-2,75 (1H, m), 1,77-1,56 (2H, m).
- 25 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,70-7,59 (8H, m), 7,45-7,30 (12H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,51-6,35 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,74-3,51 (6H, m), 2,90-2,75 (1H, m), 1,77-1,56 (2H, m).
- 30 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,70-7,59 (8H, m), 7,45-7,30 (12H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,51-6,35 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,74-3,51 (6H, m), 2,90-2,75 (1H, m), 1,77-1,56 (2H, m).

(33b) (3S)-4-(2,4-Dimetoxibencil)-3-(2-hidroxietyl)-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

- 35 A una suspensión de ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (2,24 g, 11,04 mmol) en cloruro de metileno (110 ml), se le añadieron cloruro de oxalilo (1,42 ml, 16,6 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,42 ml, 5,52 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura como anteriormente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para preparar un producto en bruto de cloruro de ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico. Posteriormente, a una solución de (6S)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,2,11,11-tetrametil-3,3,10,10-tetrafenil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-amina (8,08 g, 11,04 mmol) obtenida en el Ejemplo (33a) y N,N-diisopropiletilamina (3,85 ml, 22,1 mmol) en tetrahidrofurano (110 ml), se le añadió una solución del producto en bruto de cloruro de ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico en tetrahidrofurano (20 ml) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 80/20) para obtener 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-N-[(6S)- 2,2,11,11-tetrametil-3,3,10,10-tetrafenil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-il]piridin-3-carboxamida (7,193 g, rendimiento: 71 %). A una solución de 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-N-[(6S)-2,2,11,11-tetrametil-3,3,10,10-tetrafenil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-il]piridin-3-carboxamida (1,09 g, 1,19 mmol) obtenida de esta manera en tetrahidrofurano (15 ml), se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1 mol/l, 3,57 ml, 3,57 mmol) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 0/100) para obtener el compuesto del título (233 mg, rendimiento:
- 40 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico en tetrahidrofurano (20 ml) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 80/20) para obtener 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-N-[(6S)- 2,2,11,11-tetrametil-3,3,10,10-tetrafenil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-il]piridin-3-carboxamida (7,193 g, rendimiento: 71 %). A una solución de 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-N-[(6S)-2,2,11,11-tetrametil-3,3,10,10-tetrafenil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-il]piridin-3-carboxamida (1,09 g, 1,19 mmol) obtenida de esta manera en tetrahidrofurano (15 ml), se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1 mol/l, 3,57 ml, 3,57 mmol) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 0/100) para obtener el compuesto del título (233 mg, rendimiento:
- 45 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-N-[(6S)- 2,2,11,11-tetrametil-3,3,10,10-tetrafenil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-il]piridin-3-carboxamida (7,193 g, rendimiento: 71 %). A una solución de 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-N-[(6S)-2,2,11,11-tetrametil-3,3,10,10-tetrafenil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-il]piridin-3-carboxamida (1,09 g, 1,19 mmol) obtenida de esta manera en tetrahidrofurano (15 ml), se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1 mol/l, 3,57 ml, 3,57 mmol) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 0/100) para obtener el compuesto del título (233 mg, rendimiento:
- 50 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-N-[(6S)-2,2,11,11-tetrametil-3,3,10,10-tetrafenil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-il]piridin-3-carboxamida (1,09 g, 1,19 mmol) obtenida de esta manera en tetrahidrofurano (15 ml), se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1 mol/l, 3,57 ml, 3,57 mmol) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 0/100) para obtener el compuesto del título (233 mg, rendimiento:

49 %).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,58 (1H, d, J = 2,5 Hz), 9,19 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,52-6,47 (2H, m), 5,12 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,76 (1H, dd, J = 12,9, 5,5 Hz), 4,48 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,31-4,22 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,79-3,67 (2H, m), 1,89-1,79 (1H, m), 1,75-1,65 (1H, m).

5 (33c) (3S)-7-Amino-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-(2-hidroxietyl)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

El compuesto del título (60,0 mg, rendimiento: cuantitativo) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (3c) usando (3S)-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-(2-hidroxietyl)-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (64,0 mg, 0,16 mmol) obtenida en el Ejemplo (33b).

10 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,09 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,33-7,31 (1H, m), 6,48-6,46 (2H, m), 5,10 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 12,9, 5,5 Hz), 4,45 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,08 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,05-3,97 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,76-3,49 (5H, m), 1,90-1,70 (2H, m).

(33d) 5-Cloro-N-[(3S)-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-(2-hidroxietyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida

15 El compuesto del título (67 mg, rendimiento: 72 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el Ejemplo (1d) usando (3S)-7-amino-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-(2-hidroxietyl)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (60,0 mg, 0,16 mmol) obtenida en el Ejemplo (33c) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (42,6 mg, 0,18 mmol).

20 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,40 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 3,7, 2,5 Hz), 7,49-7,43 (1H, m), 7,34-7,24 (1H, m), 7,00 (1H, dd, J = 9,0, 3,9 Hz), 6,48-6,43 (2H, m), 5,08 (1H, dd, J = 14,4, 3,6 Hz), 4,59 (1H, dt, J = 12,7, 4,7 Hz), 4,41 (1H, dd, J = 14,4, 3,6 Hz), 4,15-4,03 (8H, m), 3,80 (3H, s), 3,75-3,62 (2H, m), 1,85-1,58 (2H, m).

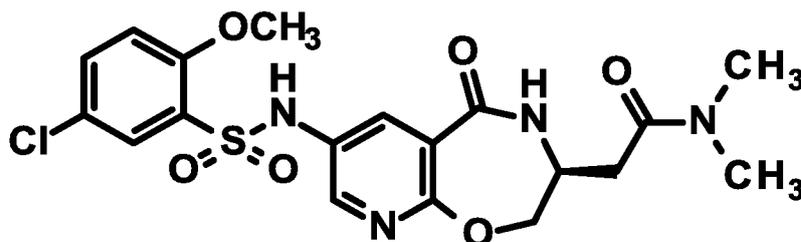
(33e) 5-Cloro-N-[(3S)-3-(2-hidroxietyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida

25 El compuesto del título (42 mg, rendimiento: 85 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (9) usando 5-cloro-N-[(3S)-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-(2-hidroxietyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida (67 mg, 0,12 mmol) obtenida en el Ejemplo (33d).

30 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,29 (1H, s a), 8,48 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,08 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 5,9, 2,4 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,32-4,29 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,63-3,40 (3H, m), 1,60-1,55 (2H, m).

Espectro EM (ES/APCI⁺): 428 (M+H), 430 (M+2+H).

(Ejemplo 34) 2-[(3S)-7-[(5-Cloro-2-metoxifenil)sulfonil]amino]-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-il]-N,N-dimetilacetamida



35 (34a) 2-[(3S)-4-(2,4-Dimetoxibencil)-7-nitro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-il]-N,N-dimetilacetamida

A una mezcla de (3S)-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-(2-hidroxietyl)-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (120 mg, 0,30 mmol) obtenida en el Ejemplo (33b) en acetonitrilo (3 ml) y una solución de tampón fosfato (pH 6,86) (2 ml), se le añadieron 2-azaadamantano-N-oxilo (45,3 mg, 0,030 mmol) y clorato sódico (32,3 mg, 0,036 mmol), posterior se añadió una solución acuosa de hipoclorito sódico (concentración de cloro disponible: > 5 %, 2,35 ml, 0,9 mmol) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 3 horas en enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de una solución saturada acuosa de tiosulfato sódico y una solución saturada acuosa de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto del ácido [(3S)-4-(2,4-dimetoxibencil)-7-nitro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-il]acético. A una solución del producto en bruto del ácido [(3S)-4-(2,4-dimetoxibencil)-7-nitro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-il]acético obtenido de esta manera en N,N-dimetilformamida (10 ml), se le añadieron clorhidrato de dimetilamina (36,3 mg, 0,45 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (114 mg, 0,59 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (91,0 mg, 0,59 mmol) y trietilamina (0,206 ml, 1,49 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa

orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 85/15) para obtener el compuesto del título (108 mg, rendimiento en 2 etapas: 82 %).

- 5 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,62 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,21 (1H, dd, J = 4,9, 2,7 Hz), 7,44-7,36 (1H, m), 6,52-6,45 (2H, m), 5,00-4,90 (2H, m), 4,70-4,56 (2H, m), 4,28 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,82 (3H, s), 3,80 (3H, s), 2,85 (3H, s), 2,82 (3H, s), 2,61 (1H, td, J = 16,2, 9,4 Hz), 2,39 (1H, dc, J = 16,2, 4,4 Hz).

(34b) 2-[(3S)-7-Amino-4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-il]-N,N-dimetilacetamida

- 10 El compuesto del título (90,0 mg, rendimiento: 89 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (3c) usando 2-[(3S)-4-(2,4-dimetoxibencil)-7-nitro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-il]-N,N-dimetilacetamida (108 mg, 0,24 mmol) obtenida en el Ejemplo (34a).

- 15 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,14 (1H, t, J = 2,9 Hz), 7,90 (1H, t, J = 3,5 Hz), 7,40-7,30 (1H, m), 6,50-6,43 (2H, m), 4,93 (1H, t, J = 15,3 Hz), 4,70 (1H, dc, J = 12,6, 2,5 Hz), 4,55 (1H, dd, J = 14,5, 3,9 Hz), 4,52-4,45 (1H, m), 4,08 (1H, dd, J = 12,6, 6,8 Hz), 3,91 (3H, s), 3,79 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,85 (3H, s), 2,76-2,64 (1H, m), 2,37 (1H, td, J = 10,6, 5,5 Hz).

(34c) 2-[(3S)-7-[(5-Cloro-2-metoxifenil)sulfonil]amino]-4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-il]-N,N-dimetilacetamida

- 20 El compuesto del título (40 mg, rendimiento: 30 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el Ejemplo (1d) usando 2-[(3S)-7-amino-4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-il]-N,N-dimetilacetamida (90,0 mg, 0,22 mmol) obtenida en el Ejemplo (34b) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (57,6 mg, 0,24 mmol). Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,43 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,9, 2,7 Hz), 7,32-7,24 (1H, m), 7,01 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 6,49-6,42 (2H, m), 4,91 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,75 (1H, dd, J = 12,7, 5,3 Hz), 4,56-4,46 (2H, m), 4,06 (3H, s), 3,91-3,83 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,78 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,79 (3H, s), 2,58 (1H, dd, J = 16,0, 9,4 Hz), 2,31 (1H, dd, J = 16,0, 4,7 Hz).

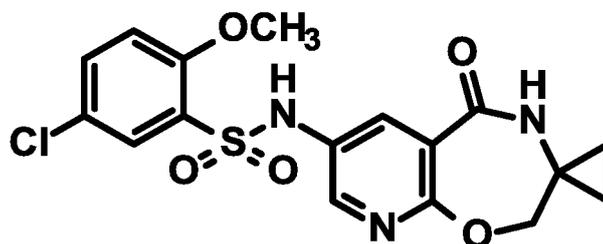
(34d) 2-[(3S)-7-[(5-Cloro-2-metoxifenil)sulfonil]amino]-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-il]-N,N-dimetilacetamida

- 30 El compuesto del título (12 mg, rendimiento: 40 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (9) usando 2-[(3S)-7-[(5-cloro-2-metoxifenil)sulfonil]amino]-4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-il]-N,N-dimetilacetamida (40,0 mg, 0,065 mmol) obtenida en el Ejemplo (34c).

- 35 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,32 (1H, s a), 8,19 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,68-7,65 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,40-4,28 (2H, m), 3,92-3,83 (4H, m), 3,80-3,74 (1H, m), 2,88 (3H, s), 2,82 (3H, s), 2,79-2,64 (2H, m).

Espectro EM (ES/APCI⁺): 469 (M+H), 471 (M+2+H).

(Ejemplo 35) 5-Cloro-2-metoxi-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)benzenosulfonamida



(35a) {1-[(2,4-Dimetoxibencil)amino]ciclopropil}metanol

- 40 El compuesto del título (1,90 g, rendimiento: 91 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (8a) usando (1-aminociclopropil)metanol (0,75 g, 0,24 mmol).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,14 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,46-6,42 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,74 (2H, s), 3,51 (2H, s), 3,48 (1H, s), 0,70-0,68 (2H, m), 0,52-0,49 (2H, m).

(35b) 2-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-N-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-5-nitropiridin-3-carboxamida

- 45 A una suspensión de ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (1,587 g, 7,83 mmol) en cloruro de metileno (80 ml), se le añadieron cloruro de oxalilo (0,84 ml, 9,8 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,30 ml, 3,92 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura como anteriormente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para preparar un producto en bruto de cloruro de ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-

carboxílico. A una solución de {1-[(2,4-dimetoxibencil)amino]ciclopropil}metanol (1,859 g, 7,83 mmol) obtenida en el Ejemplo (35a) y N,N-diisopropiletilamina (2,73 ml, 15,7 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml), se le añadió una solución del producto en bruto de cloruro de ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico en tetrahidrofurano (20 ml) en enfriamiento con hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 40/60) para obtener el compuesto del título (2,155 g, rendimiento: 65 %).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,25 (0,14H, d, J = 2,7 Hz), 9,19 (0,86H, d, J = 2,7 Hz), 8,47 (0,14H, d, J = 2,7 Hz), 7,06 (1H, d a, J = 8,2 Hz), 6,43-6,36 (2H, m), 4,04-3,03 (11H, m), 1,28-1,23 (4H, m).

(35c) 4'-(2,4-Dimetoxibencil)-7'-nitroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-5' (4'H)-ona

A una solución de 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-N-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-5-nitropiridin-3-carboxamida (400 mg, 0,95 mmol) obtenida en el Ejemplo (35b) en N,N-dimetilformamida (47 ml), se le añadió carbonato potásico (393 mg, 2,84 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas y posteriormente se agitó a 50 °C durante 2 horas y a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y la materia insoluble se retiró por filtración. El residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado y los lavados se combinaron. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 50/50) para obtener el compuesto del título (238 mg, rendimiento: 65 %).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,23-9,19 (1H, m), 9,11-9,08 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,49-6,45 (2H, m), 4,27-4,08 (3H, m), 3,92-3,74 (7H, m), 1,32-1,20 (2H, m), 0,97-0,87 (2H, m).

(35d) 7'-Amino-4'-(2,4-dimetoxibencil)espiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-5' (4'H)-ona

Una mezcla de 4'-(2,4-dimetoxibencil)-7'-nitroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-5' (4'H)-ona (238 mg, 0,62 mmol) obtenida en el Ejemplo (35c) y paladio al 10 % sobre carbón (contenido de agua: 54,6 %, 100 mg) en tetrahidrofurano (30 ml) y metanol (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas a presión normal en la atmósfera de hidrógeno. El hidrógeno en el recipiente de reacción se reemplazó con nitrógeno, y luego, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite 545(R). El disolvente en el filtrado se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (227 mg, rendimiento: cuantitativo).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,84 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,48 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,48-6,43 (2H, m), 4,70 (2H, s a), 3,82 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,69 (2H, s), 3,48 (2H, d, J = 3,1 Hz), 0,93 (2H, s a), 0,63 (2H, s a).

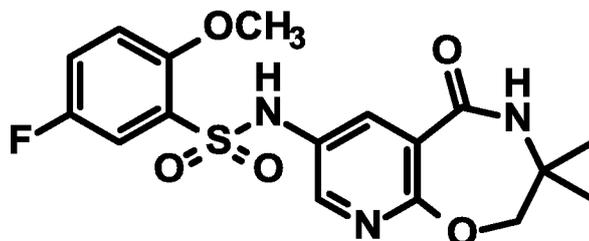
(35e) 5-Cloro-2-metoxi-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)benzenosulfonamida

El compuesto del título (80 mg, rendimiento: 56 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos (1d) y (9) usando 7'-amino-4'-(2,4-dimetoxibencil)espiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-5' (4'H)-ona (124 mg, 0,35 mmol) obtenida en el Ejemplo (35d) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (92,5 mg, 0,38 mmol).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,29 (1H, s a), 8,84 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,94 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,68-7,62 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,26 (2H, s), 3,87 (3H, s), 0,74 (4H, s a).

Espectro EM (ES/APCI⁺): 410 (M+H), 412 (M+2+H).

(Ejemplo 36) 5-Fluoro-2-metoxi-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)benzenosulfonamida

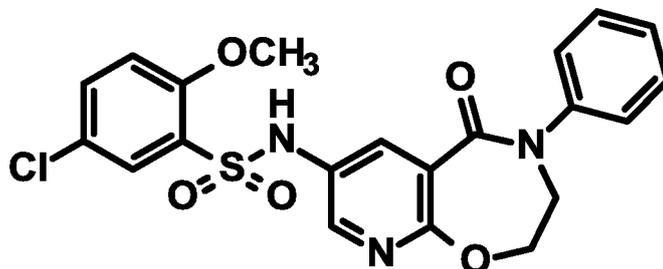


El compuesto del título (81 mg, rendimiento en 2 etapas: 71 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos (1d) y (9) usando 7'-amino-4'-(2,4-dimetoxibencil)espiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-5' (4'H)-ona (103 mg, 0,29 mmol) obtenida en el Ejemplo (35d) y cloruro de 5-fluoro-2-metoxibencenosulfonilo (71,6 mg, 0,32 mmol).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,27 (1H, s a), 8,83 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,95 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,51-7,46 (2H, m), 7,26-7,22 (1H, m), 4,25 (2H, s), 3,86 (3H, s), 0,74 (4H, s a).

Espectro EM (ES/APCI⁺): 394 (M+H).

(Ejemplo 37) 5-Cloro-2-metoxi-N-(5-oxo-4-fenil-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida



5 (37a) 7-Nitro-4-fenil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

El compuesto del título (324 mg, rendimiento en 2 etapas: 39 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos (1a) y (35c) usando ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (591 mg, 2,92 mmol) y 2-anilinoetanol (400 mg, 2,92 mmol).

10 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,32 (1H, d, J = 3,1 Hz), 9,28 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,50-7,46 (2H, m), 7,39-7,35 (1H, m), 7,33-7,30 (2H, m), 4,87-4,85 (2H, m), 4,15-4,13 (2H, m).

(37b) 7-Amino-4-fenil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

El compuesto del título (243 mg, rendimiento: 84 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (3b) usando 7-nitro-4-fenil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (324 mg, 1,14 mmol) obtenida en el Ejemplo (37a).

15 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,93 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,46 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,37-7,31 (3H, m), 4,58 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,96 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,69 (2H, s a).

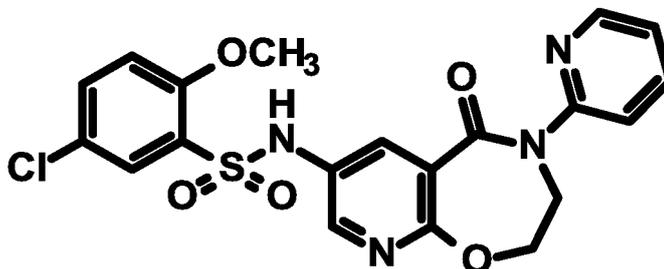
(37 c) 5-Cloro-2-metoxi-N-(5-oxo-4-fenil-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida

El compuesto del título (77 mg, rendimiento: 71 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el Ejemplo (1d) usando 7-amino-4-fenil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (60 mg, 0,24 mmol) obtenida en el Ejemplo (37b) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (62 mg, 0,26 mmol).

20 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,39 (1H, s a), 8,16 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,98 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,69-7,67 (2H, m), 7,44 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,36 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,32-7,25 (2H, m), 4,56 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,95 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,88 (3H, s).

Espectro EM (ES/APCI⁺): 460 (M+H), 462 (M+2+H).

25 **(Ejemplo 38)** 5-Cloro-2-metoxi-N-[5-oxo-4-(piridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]bencenosulfonamida



(38a) 7-Nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

30 El compuesto del título (1,24 g, rendimiento: cuantitativo) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el Ejemplo (18c) usando 4-(2,4-dimetoxibencil)-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (2,00 g, 5,57 mmol) obtenida en el Ejemplo (8c).

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 9,30 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,19 (1H, d, J = 2,7 Hz), 4,70-4,69 (2H, m), 3,67-3,65 (2H, m).

(38b) 7-Nitro-4-(piridin-2-il)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

35 Una mezcla de 7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (100 mg, 0,48 mmol) obtenida en el Ejemplo (38a), 2-bromopiridina (90,6 mg, 0,57 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (87,6 mg, 0,010 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (11,1 mg, 0,019 mmol) y carbonato de cesio (0,312 g, 0,96 mmol) en dioxano

(10 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (n-hexano/acetato de etilo/metanol = 100/0/0 - 0/100/0 - 0/85/15) para obtener el compuesto del título (41 mg, rendimiento: 30 %).

5 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,30 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,25 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,46-8,44 (1H, m), 8,06 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,83-7,79 (1H, m), 7,22-7,19 (1H, m), 4,90 (2H, t, J = 4,3 Hz), 4,57 (2H, t, J = 4,3 Hz).

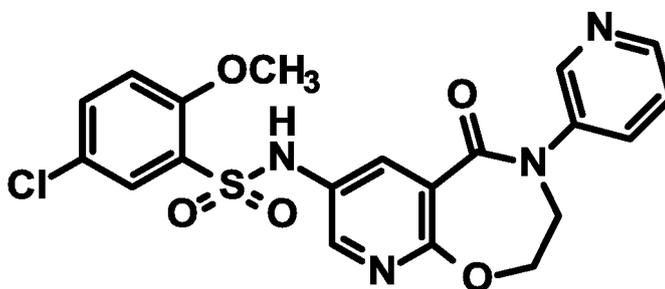
(38c) 5-Cloro-2-metoxi-N-[5-oxo-4-(piridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]bencenosulfonamida

El compuesto del título (58 mg, rendimiento en 2 etapas: 88 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con los Ejemplos (3b) y (1d) usando 7-nitro-4-(piridin-2-il)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (41,0 mg, 0,14 mmol) obtenida en el Ejemplo (38b) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (35,2 mg, 0,15 mmol).

10 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,45 (1H, s a), 8,47 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,18 (1H, s a), 7,95-7,86 (3H, m), 7,70-7,67 (2H, m), 7,29-7,25 (2H, m), 4,53 (2H, s a), 4,30 (2H, s a), 3,88 (3H, s).

Espectro EM (ES/APCI⁺): 461 (M+H), 463 (M+2+H).

15 **(Ejemplo 39) 5-Cloro-2-metoxi-N-[5-oxo-4-(piridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]bencenosulfonamida**



(39a) 7-Nitro-4-(piridin-3-il)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

El compuesto del título (104 mg, rendimiento: 76 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (38b) usando 7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (100 mg, 0,48 mmol) obtenida en el Ejemplo (38a) y 3-yodopiridina (118 mg, 0,57 mmol).

20 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,34-9,30 (2H, m), 8,62-8,61 (2H, m), 7,74-7,71 (1H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,0, 4,9 Hz), 4,89 (2H, t, J = 4,1 Hz), 4,18 (2H, t, J = 4,1 Hz).

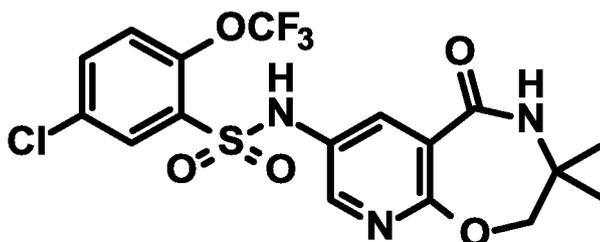
(39b) 5-Cloro-2-metoxi-N-[5-oxo-4-(piridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]bencenosulfonamida

El compuesto del título (13 mg, rendimiento en 2 etapas: 8 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos (3b) y (1d) usando 7-nitro-4-(piridin-3-il)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (104 mg, 0,36 mmol) obtenida en el Ejemplo (39a) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (21,7 mg, 0,09 mmol).

25 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,40 (1H, s a), 8,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,50-8,49 (1H, m), 8,18 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,84 (1H, d a, J = 8,3 Hz), 7,69-7,67 (2H, m), 7,49 (1H, dd, J = 8,1,4,6 Hz), 7,27-7,25 (1H, m), 4,59 (2H, t, J = 4,1 Hz), 4,01 (2H, t, J = 4,1 Hz), 3,88 (3H, s).

30 Espectro EM (ES/APCI⁺): 461 (M+H), 463 (M+2+H).

(Ejemplo 40) 5-Cloro-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida



35 (40a) 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 como anteriormente 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 automático (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 del 2-(bencilsulfanil)-4-clorofenil trifluorometil éter obtenido (4,84 g, 15,2 mmol), 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) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura como anteriormente durante 3 horas.

- 5 La mezcla se diluyó mediante la adición de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (hexano/acetato de etilo = 100/0 - 85/15) para obtener el compuesto del título (3,64 g, rendimiento: 81 %).
- 10 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 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).

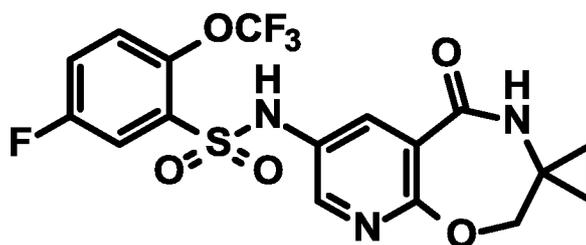
(40b) 5-Cloro-N-[4'-(2,4-dimetoxibencil)-5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il]-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida

- 15 A una mezcla de 7'-amino-4'-(2,4-dimetoxibencil)espiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-5' (4'H)-ona (95,0 mg, 0,267 mmol) obtenida en el Ejemplo (35d) y piridina (0,432 ml, 5,35 mmol), se le añadió cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo (86,8 mg, 0,294 mmol) en el Ejemplo (40a) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 90/10) para obtener el compuesto del título (142 mg, rendimiento: 87 %).
- 20 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,23 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 7,39-7,35 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,46-6,44 (2H, m), 4,68 (1H, s a), 3,96 (1H, s a), 3,81 (3H, s), 3,80 (3H, s), 0,93 (2H, s a), 0,69 (2H, s a).

(40c) 5-Cloro-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida

- 25 A una solución de 5-cloro-N-[4'-(2,4-dimetoxibencil)-5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il]-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida (142 mg, 0,231 mmol) obtenida en el Ejemplo (40b) en cloroformo (8 ml), se le añadieron anisol (0,0504 ml, 0,463 mmol), ácido trifluoroacético (4 ml, 52 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0,0609 ml, 0,694 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico en enfriamiento con hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 90/10) para obtener el compuesto del título (84 mg, rendimiento: 78 %).
- 30 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,73 (1H, s a), 8,87 (1H, s a), 8,11 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,93-7,86 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,30 (2H, s a), 0,80 (2H, s a), 0,77 (2H, s a).
- 35 Espectro EM (ES/APCI⁺): 464 (M+H), 466 (M+2+H).

(Ejemplo 41) 5-Fluoro-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida



(41a) Cloruro de 5-fluoro-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo

- 40 El compuesto del título (0,82 g, rendimiento en 2 etapas: 29 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (40a) usando 5-fluoro-2-(trifluorometoxi)anilina (2,00 g, 10,3 mmol). Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,84 (1H, dd, J = 6,8, 2,9 Hz), 7,56-7,47 (2H, m).

(41b) N-[4'-(2,4-Dimetoxibencil)-5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il]-5-fluoro-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida

- 45 A una mezcla de 7'-amino-4'-(2,4-dimetoxibencil)espiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-5' (4'H)-ona (100 mg, 0,281 mmol) obtenida en el Ejemplo (35d) y piridina (0,453 ml, 5,63 mmol), se le añadió cloruro de 5-fluoro-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo (94,1 mg, 0,338 mmol) en el Ejemplo (41a) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 0/100) para obtener el compuesto del título (156 mg, rendimiento: 93 %).
- 50

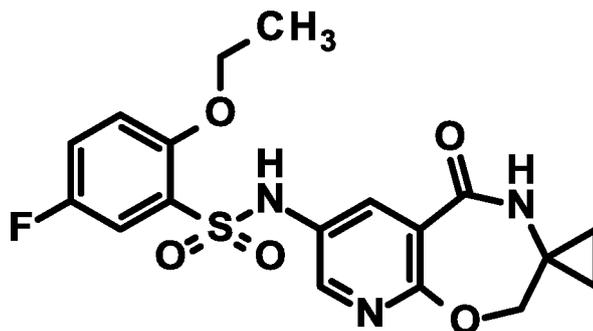
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,27 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,94 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,63 (1H, dd, *J* = 7,4, 3,1 Hz), 7,32-7,28 (2H, m), 7,16 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 6,46-6,43 (2H, m), 4,69 (1H, s a), 3,95 (2H, s a), 3,81 (3H, s), 3,80 (3H, s), 0,92 (2H, s a), 0,69 (2H, s a).

5 (41c) 5-Fluoro-*N*-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-il)-2-(trifluorometoxi) bencenosulfonamida

10 A una suspensión de *N*-[4'-(2,4-dimetoxibencil)-5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-il]-5-fluoro-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida (156 mg, 0,261 mmol) obtenida en el Ejemplo (41b) en cloroformo (5 ml), se le añadieron anisol (84,7 mg, 0,783 mmol), ácido trifluoroacético (0,40 ml, 5,2 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0,0687 ml, 0,783 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla, se le añadió un adicional de ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico en enfriamiento con hielo, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 95/5) para obtener el compuesto del título (97 mg, rendimiento: 83 %).

15 Espectro de RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 10,75 (1H, s a), 8,88 (1H, s a), 8,11 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,92 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,75-7,66 (3H, m), 4,30 (2H, s a), 0,82-0,75 (4H, m).
Espectro EM (ES/APCI⁺): 448 (M+H).

20 **(Ejemplo 42) 2-Etoxi-5-fluoro-*N*-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-il)bencenosulfonamida**



(42a) Cloruro de 5-fluoro-2-etoxibencenosulfonilo

25 El compuesto del título (3,16 g, rendimiento: 36 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (13a) usando 1-etoxi-4-fluorobenceno (5,11 g, 36,5 mmol).
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 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, c, *J* = 6,8 Hz), 1,55 (3H, t, *J* = 6,8 Hz).

(42b) *N*-[4'-(2,4-Dimetoxibencil)-5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-il]-2-etoxi-5-fluorobencenosulfonamida

30 A una mezcla de 7'-amino-4'-(2,4-dimetoxibencil)espiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-5' (4'H)-ona (100 mg, 0,281 mmol) obtenida en el Ejemplo (35d) y piridina (0,453 ml, 5,63 mmol), se le añadió cloruro de 5-fluoro-2-etoxibencenosulfonilo (73,9 mg, 0,310 mmol) obtenida en el Ejemplo (42a) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 0/100) para obtener el compuesto del título (146 mg, rendimiento: 93 %).

35 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,20 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,85 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,47 (1H, dd, *J* = 7,4, 3,1 Hz), 7,23-7,14 (2H, m), 7,02-6,95 (2H, m), 6,46-6,43 (2H, m), 4,66 (1H, s a), 4,29 (2H, c, *J* = 7,0 Hz), 3,92 (1H, s a), 3,80 (3H, s), 3,79 (3H, s), 1,58 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 0,87 (2H, s a), 0,63 (2H, s a).

40 (42c) 2-Etoxi-5-fluoro-*N*-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-il) bencenosulfonamida

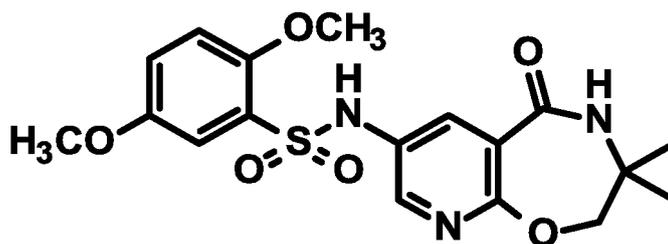
45 A una suspensión de *N*-[4'-(2,4-dimetoxibencil)-5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-il]-2-etoxi-5-fluorobencenosulfonamida (146 mg, 0,262 mmol) obtenida en el Ejemplo (42b) en cloroformo (4 ml), se le añadieron anisol (0,0571 ml, 0,524 mmol), ácido trifluoroacético (2 ml, 26,1 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0,0689 ml, 0,786 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico en enfriamiento con hielo, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por

destilación a presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 90/10) para obtener un sólido en bruto. A una suspensión del sólido en bruto en etanol (3 ml), se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (0,40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvió. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó mediante la adición de agua y después se filtró. Se añadió un ácido clorhídrico 1 N (0,40 ml) al filtrado, el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y etanol y después se secó para obtener el compuesto del título (95 mg, rendimiento: 89 %).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,15 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,52-7,44 (2H, m), 7,24 (1H, dd, J = 9,0, 4,3 Hz), 4,26 (a 2H, s), 4,16 (2H, c, J = 7,0 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,77-0,71 (4H, m).

Espectro EM (ES/APCI⁺): 408 (M+H).

(Ejemplo 43) 2,5-Dimetoxi-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il) bencenosulfonamida



(43a) N-[4'-(2,4-Dimetoxibencil)-5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il]-2,5-dimetoxibencenosulfonamida

A una mezcla de 7'-amino-4'-(2,4-dimetoxibencil)espiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-5' (4'H)-ona (90,0 mg, 0,253 mmol) obtenida en el Ejemplo (35d) y piridina (0,408 ml, 5,06 mmol), se le añadió cloruro de 2,5-dimetoxibencenosulfonilo (65,9 mg, 0,279 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 0/100) para obtener el compuesto del título (143 mg, rendimiento: cuantitativo).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,22 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,88 (1H, d a, J = 2,7 Hz), 7,37-7,28 (2H, m), 7,15 (1H, d a, J = 8,6 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 9,0, 3,1 Hz), 6,97 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,45-6,43 (2H, m), 4,66 (2H, s a), 3,99 (3H, s), 3,91 (2H, s a), 3,80 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,73 (3H, s), 0,86 (2H, s a), 0,61 (2H, s a).

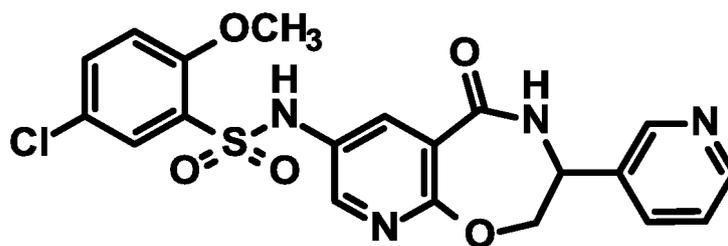
(43b) 2,5-Dimetoxi-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il) bencenosulfonamida

A una suspensión de N-[4'-(2,4-dimetoxibencil)-5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il]-2,5-dimetoxibencenosulfonamida (0,143 mg, 0,257 mmol) obtenida en el Ejemplo (43a) en cloroformo (4 ml), se le añadieron anisol (0,0561 ml, 0,515 mmol), ácido trifluoroacético (2 ml, 26 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0,0678 ml, 0,772 mmol) en enfriamiento con hielo, la mezcla se agitó a la misma temperatura como anteriormente durante 3 horas y posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico en enfriamiento con hielo, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 90/10) para obtener el sólido en bruto. A una suspensión del sólido en bruto en etanol (3 ml), se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvió. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó mediante la adición de acetato de etilo y agua. La mayoría del disolvente orgánico se retiró por destilación a presión reducida y después se filtró. Se añadió un ácido clorhídrico 1 N (1 ml) al filtrado, el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y etanol y después se secó para obtener el compuesto del título (55 mg, rendimiento: 53 %).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,17 (1H, s a), 8,83 (1H, s a), 8,07 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,20-7,15 (3H, m), 4,24 (2H, s a), 3,81 (3H, s), 3,71 (3H, s), 0,74 (4H, s a).

Espectro EM (ES/APCI⁺): 406 (M+H).

(Ejemplo 44) 5-Cloro-2-metoxi-N-[5-oxo-3-(piridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il] bencenosulfonamida



(44a) 2-[(2,4-Dimetoxibencil)amino]-2-(piridin-3-il)etanol

5 El compuesto del título (aproximadamente 77 % de contenido, 0,9217 g, rendimiento: 69 %) como una mezcla que contenía 2,5-dimetoxibencilalcohol, se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo (8a) usando 2,4-dimetoxibenzaldehído (627,6 mg, 3,78 mmol) y 2-amino-2-(piridin-3-il)etanol (495,3 mg, 3,59 mmol). Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,54-8,51 (1,32H, m), 7,70-7,68 (0,66H, m), 7,29-7,26 (0,66H, m), 7,17 (0,34H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,03-7,01 (0,66H, d, *J* = 7,8 Hz), 6,48-6,40 (2H, m), 4,61 (0,68H, s), 3,85-3,79 (6,66H, m), 3,76-3,70 (1,32H, m), 3,56-3,52 (1,32H, m).

(44b) 4-(2,4-Dimetoxibencil)-7-nitro-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidropirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-ona

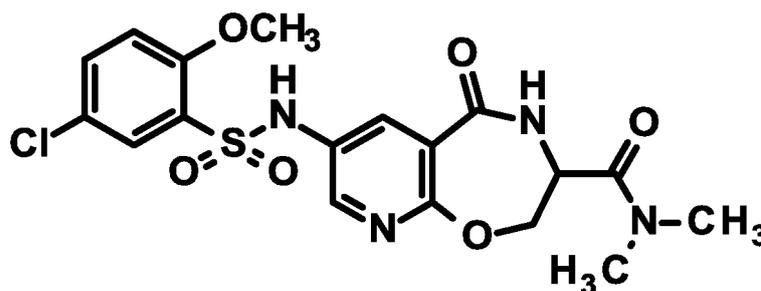
10 El compuesto del título (283,2 mg, rendimiento en 2 etapas: 27 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos (1a) y (35c) usando ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (501,1 mg, 2,47 mmol) y 2-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-2-(piridin-3-il)etanol (aproximadamente 77 % de contenido, 0,912 g, 2,44 mmol) obtenida en el Ejemplo (44a).
 15 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,66 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 9,10 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 8,51 (1H, dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz), 8,42 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,42 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,35-7,32 (1H, m), 7,21-7,17 (1H, m), 6,49 (1H, dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz), 6,40 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 5,19 (1H, d, *J* = 5,3 Hz), 5,10 (1H, d, *J* = 14,5 Hz), 5,02 (1H, dd, *J* = 13,1, 5,3 Hz), 4,56 (1H, d, *J* = 13,3 Hz), 4,50 (1H, d, *J* = 14,5 Hz), 3,80 (3H, s), 3,72 (3H, s).

(44c) 7-Amino-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidropirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-ona

20 El compuesto del título (270,0 mg, rendimiento: cuantitativo) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo (8d) usando 4-(2,4-dimetoxibencil)-7-nitro-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidropirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-ona (287,5 mg, 0,659 mmol) obtenida en el ejemplo (44b).
 25 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,48 (1H, dd, *J* = 4,9, 1,6 Hz), 8,40 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 8,20 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,81 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,39-7,35 (2H, m), 7,17 (1H, dd, *J* = 8,0, 4,9 Hz), 6,47 (1H, dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz), 6,39 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 5,10 (1H, d, *J* = 14,5 Hz), 4,97 (1H, d, *J* = 5,3 Hz), 4,75 (1H, dd, *J* = 13,1, 5,3 Hz), 4,38-4,34 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,60 (2H, s a).

(44d) 5-Cloro-2-metoxi-*N*-[5-oxo-3-(piridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-7-il]bencenosulfonamida

30 El compuesto del título (191,0 mg, rendimiento en 2 etapas: 64 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos (1d) y (9) usando 7-amino-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidropirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-ona (267,5 mg, 0,66 mmol) obtenida en el Ejemplo (44c) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (166,7 mg, 0,69 mmol).
 35 Espectro de RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 10,33 (1H, s a), 8,93 (1H, d a, *J* = 5,5 Hz), 8,48-8,46 (2H, m), 8,35 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 8,04 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,70-7,69 (2H, m), 7,60-7,57 (1H, m), 7,33 (1H, dd, *J* = 7,8, 4,7 Hz), 7,26 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 4,93 (1H, t, *J* = 5,5 Hz), 4,78 (1H, dd, *J* = 12,9, 5,5 Hz), 4,51 (1H, d a, *J* = 12,9 Hz).
 Espectro EM (ES/APCI⁺): 461 (M+H), 463 (M+2+H).

(Ejemplo 45) 7-[[5-Cloro-2-metoxifenil]sulfonil]amino}-*N,N*-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-3-carboxamida(45a) O-Bencil-*N*-[(benciloxi)carbonil]serina

A una suspensión de O-bencilserina (5,00 g, 25,6 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml), se le añadió una solución acuosa 2 N

de hidróxido sódico (26,8 ml, 53,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente, a la mezcla, se le añadió cloroformiato de bencilo (3,82 ml, 26,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se diluyó mediante la adición de un ácido clorhídrico 5 N (10,8 ml, 54,2 mmol), seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadieron n-hexano (20 ml) y acetato de etilo (1 ml) y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con n-hexano y después se secó para obtener el compuesto del título (7,24 g, rendimiento: 86 %).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,37-7,27 (10H, m), 5,64 (1H, d a, J = 8,2 Hz), 5,15 (1H, d a, J = 12,1 Hz), 5,11 (1H, d a, J = 12,1 Hz), 4,57-4,53 (3H, m), 3,96 (1H, dd a, J = 9,4, 3,1 Hz), 3,72 (1H, dd a, J = 9,4, 3,3 Hz).

(45b) [3-(Benciloxi)-1-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-il]carbamato de bencilo

A una solución de O-bencil-N-[(benciloxi)carbonil]serina (1,50 g, 4,55 mmol) obtenida en el ejemplo (45a), clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (1,06 g, 5,53 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,68 g, 5,0 mmol) en cloruro de metileno (22 ml), se le añadió una solución de dimetilamina en tetrahidrofurano (2,0 mol/l, 5,5 ml, 11 mmol) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura como anteriormente durante 10 minutos y posteriormente a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó mediante la adición de un ácido clorhídrico 1 N (50 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 2/1 - 1/0) para obtener el compuesto del título (1,47 g, rendimiento: 91 %).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,35-7,26 (10H, m), 5,75 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,10 (2H, s a), 4,95-4,90 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,49 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,66 (1H, dd, J = 9,4, 5,5 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 9,4, 7,0 Hz), 3,05 (3H, s), 2,97 (3H, s).

(45c) N,N-Dimetilserinamida

Una mezcla de [3-(benciloxi)-1-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-il]carbamato de bencilo (1,46 g, 4,10 mmol) obtenida en el Ejemplo (45b) y paladio al 10 % sobre carbón (contenido de agua: 54,6 %, 0,28 g) en etanol (41 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora a presión normal en la atmósfera de hidrógeno. Posteriormente la mezcla se agitó a 50 °C durante 24 horas en un baño de aceite a presión normal en la atmósfera de hidrógeno. El hidrógeno en el recipiente de reacción se reemplazó con nitrógeno, y luego, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite 545(R). El disolvente en el filtrado se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (aproximadamente 70 % de contenido, 0,60 g, rendimiento: 78 %) como una mezcla que contenía O-bencil-N,N-dimetilserinamida. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,36-7,29 (1H, m), 4,53 (0,4H, s a), 3,98 (0,2H, dd, J = 7,0, 5,9 Hz), 3,77 (0,8H, dd, J = 7,0, 4,7 Hz), 3,66 (0,8H, dd, J = 10,9, 4,7 Hz), 3,57 (0,2H, dd, J = 9,2, 5,9 Hz), 3,50-3,44 (1H, m), 3,10 (2,4H, s), 3,04 (0,6H, s), 2,98 (2,4H, s), 2,97 (0,6H, s).

(45d) N²-(2,4-Dimetoxibencil)-N,N-dimetilserinamida

El compuesto del título (0,76 g, rendimiento: 85 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo (8a) usando 2,4-dimetoxibenzaldehído (0,68 g, 4,1 mmol) y N,N-dimetilserinamida (aproximadamente 70 % de contenido, 0,60 g, 3,2 mmol) obtenida en el Ejemplo (45c).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,44-6,41 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,73-3,63 (3H, m), 3,59 (1H, dd, J = 7,8, 4,7 Hz), 3,37 (1H, dd, J = 10,2, 7,8 Hz), 2,99 (3H, s), 2,89 (3H, s).

(45e) 4-(2,4-Dimetoxibencil)-N,N-dimetil-7-nitro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-carboxamida

El compuesto del título (0,55 g, rendimiento en 2 etapas: 46 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos (1a) y (35c) usando ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (0,55 g, 2,7 mmol) y N²-(2,4-dimetoxibencil)-N,N-dimetilserinamida (0,76 g, 2,7 mmol) obtenida en el ejemplo (45d).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,73 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,12 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,51-6,47 (2H, m), 5,04 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,95-4,89 (2H, m), 4,43 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,34 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,83 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,04 (3H, s), 2,88 (3H, s).

(45f) 7-Amino-4-(2,4-dimetoxibencil)-N,N-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-carboxamida

El compuesto del título (342,7 mg, rendimiento: 67 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo (8d) usando 4-(2,4-dimetoxibencil)-N,N-dimetil-7-nitro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-carboxamida (552,0 mg, 1,24 mmol) obtenida en el Ejemplo (45e).

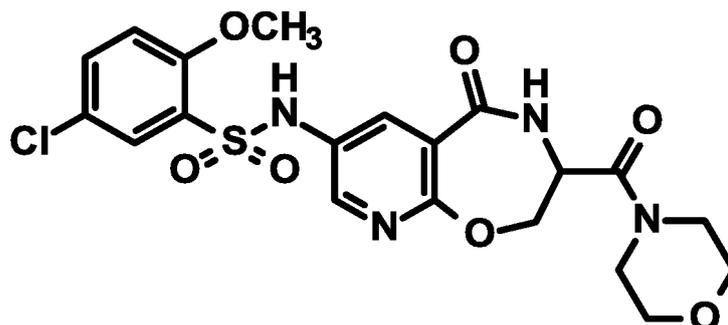
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,19 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,49-6,45 (2H, m), 5,09 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,79-4,73 (2H, m), 4,31 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,18-4,13 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,55 (1H, d a, J = 9,4 Hz), 3,00 (3H, s), 2,90 (3H, s).

(45 g) 7-[[[5-Cloro-2-metoxifenil]sulfonyl]amino]-N,N-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-carboxamida

El compuesto del título (261,1 mg, rendimiento en 2 etapas: 69 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos (1d) y (9) usando 7-amino-4-(2,4-dimetoxibencil)-*N,N*-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-3-carboxamida (340,2 mg, 0,82 mmol) obtenida en el Ejemplo (45f) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (207,3 mg, 0,86 mmol).

5 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,40 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 8,14 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,74 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,48 (1H, dd, *J* = 9,0, 2,7 Hz), 7,34 (1H, s a), 7,12 (1H, s a), 7,01 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 4,72 (1H, d a, *J* = 12,5 Hz), 4,56 (1H, dd a, *J* = 6,6, 3,5 Hz), 4,27 (1H, dd, *J* = 12,5, 6,6 Hz), 4,08 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,05 (3H, s). Espectro EM (ES/APCI⁺): 455 (M+H), 457 (M+2+H).

10 **(Ejemplo 46) 5-Cloro-2-metoxi-*N*-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-7-il]bencenosulfonamida**



(46a) 2-[(2,4-Dimetoxibencil)amino]-3-hidroxi-1-(morfolin-4-il)propan-1-ona

15 El compuesto del título (1,39 g, rendimiento en 3 etapas: 88 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos (45b), (45c) y (8a) usando *O*-bencil-*N*-[(benciloxi)carbonil]serina (1,50 g, 4,55 mmol) obtenida en el ejemplo (45a), morfolina (0,96 ml, 11 mmol) y 2,4-dimetoxibenzaldehído (0,71 g, 4,3 mmol). Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,11 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 6,44-6,41 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,75 (1H, d, *J* = 12,9 Hz), 3,68-3,51 (9H, m), 3,44-3,39 (3H, m).

(46b) 4-(2,4-Dimetoxibencil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-ona

20 El compuesto del título (0,87 g, rendimiento en 2 etapas: 45 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos (1a) y (35c) usando ácido 2-cloro-5-nitropiridin-3-carboxílico (0,85 g, 4,2 mmol) y 2-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-3-hidroxi-1-(morfolin-4-il)propan-1-ona (1,40 g, 4,3 mmol) obtenida en el Ejemplo (46a).

25 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,75 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 9,13 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,33 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 6,51-6,47 (2H, m), 4,99 (1H, d, *J* = 14,1 Hz), 4,86-4,79 (2H, m), 4,53 (1H, d, *J* = 14,1 Hz), 4,36 (1H, d, *J* = 12,9 Hz), 3,83 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,74-3,29 (8H, m).

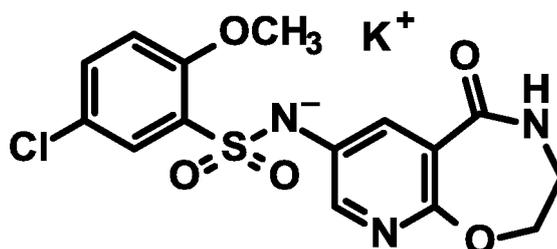
(46c) 5-Cloro-2-metoxi-*N*-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-7-il]bencenosulfonamida

30 El compuesto del título (255,5 mg, rendimiento en 3 etapas: 28 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos (8d), (1d) y (9) usando 4-(2,4-dimetoxibencil)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-ona (0,87 g, 1,8 mmol) obtenida en el Ejemplo (46b) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (0,32 g, 1,3 mmol).

35 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 10,28 (1H, s a), 8,36 (1H, d a, *J* = 5,5 Hz), 8,32 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 8,03 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,68-7,65 (2H, m), 7,26 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 4,76 (1H, t, *J* = 5,5 Hz), 4,62 (1H, dd, *J* = 12,9, 5,5 Hz), 4,33 (1H, d, *J* = 12,5 Hz), 3,88 (3H, s), 3,60-3,37 (8H, m).

Espectro EM (ES/APCI⁺): 497 (M+H), 499 (M+2+H).

(Ejemplo 47) [(5-Cloro-2-metoxifenil)sulfonil] (5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-7-il)azanida potásica (sal potásica del Ejemplo 9)



(47a) 5-Cloro-N-[4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida

A una mezcla de 7-amino-4-(2,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (1,31 g, 3,98 mmol) obtenida en el Ejemplo (8d) y piridina (20 ml, 249 mmol), se le añadió cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (1,035 g, 4,29 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automático (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 85/15) para obtener el compuesto del título (2,17 g, rendimiento: cuantitativo).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,24 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,30-7,22 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,49-6,46 (2H, m), 4,70 (2H, s), 4,32 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,09 (3H, s), 3,81-3,80 (6H, m), 3,60 (2H, t, J = 4,6 Hz).

(47b) 5-Cloro-2-metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida

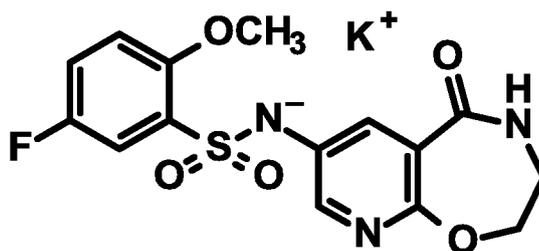
A una suspensión de 5-cloro-N-[4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida (2,17 g, 4,06 mmol) obtenida en el Ejemplo (47a) en cloroformo (30 ml), se le añadieron anisol (0,88 ml, 8,1 mmol), ácido trifluoroacético (15 ml, 195 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0,73 ml, 8,3 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y la mezcla concentrada se diluyó mediante la adición de cloroformo y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. El sólido precipitado se recogió por filtración. Una capa orgánica del filtrado se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se combinó con el anterior sólido precipitado, se añadió a la misma diisopropil éter y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió por filtración y después se secó para obtener el compuesto del título (1,2921 g, rendimiento: 83 %).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,29 (1H, s a), 8,53 (1H, t a, J = 5,2 Hz), 8,11-8,08 (2H, m), 7,69-7,64 (2H, m), 7,26 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,37-4,35 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,38-3,34 (2H, m).

(47 c) [(5-Cloro-2-metoxifenil)sulfonyl] (5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)azanida potásica

A una suspensión de 5-cloro-2-metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido [3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida (1,0921 g, 2,845 mmol) obtenida en el Ejemplo (47b) en etanol (12 ml), se le añadió una solución de hidróxido potásico 0,5 N en etanol (5,68 ml, 2,85 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol y después se secó para obtener el compuesto del título (1,1065 g, rendimiento: 92 %).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,19 (1H, t a, J = 5,2 Hz), 7,70 (1H, t a, J = 2,4 Hz), 7,65-7,61 (2H, m), 7,35-7,32 (1H, m), 6,99 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,18 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,70-3,62 (3H, m), 3,22 (2H, c, J = 5,2 Hz).

(Ejemplo 48) [(5-Fluoro-2-metoxifenil)sulfonyl] (5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)azanida potásica (sal potásica del Ejemplo 10)**(48a) N-[4-(2,4-Dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-5-fluoro-2-metoxibencenosulfonamida**

A una mezcla de 7-amino-4-(2,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (3,83 g, 11,2 mmol) obtenida en el Ejemplo (8d) y piridina (18,1 ml, 223 mmol), se le añadió cloruro de 5-fluoro-2-metoxibencenosulfonilo (2,76 g, 12,3 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (90 ml) para precipitar un sólido y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para obtener el sólido en bruto. Una suspensión del sólido en bruto en etanol (60 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora en un baño de aceite. Después de un periodo de refrigeración, la suspensión se agitó en un baño de agua enfriada con hielo durante 30 minutos. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol frío y después se secó para obtener el compuesto del título (4,87 g, rendimiento: 84 %).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,34 (1H, s a), 8,09 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,97 (1H, t, J = 2,7 Hz), 7,52-7,47 (2H, m), 7,26-7,23 (1H, m), 7,09 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,58 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 4,57 (2H, s), 4,28 (2H, t a, J = 4,7 Hz), 3,86 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,53 (2H, t a, J = 4,7 Hz).

(48b) 5-Fluoro-2-metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida

A una suspensión de N-[4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-5-fluoro-2-metoxibencenosulfonamida (4,86 g, 9,39 mmol) obtenida en el Ejemplo (48a) y anisol (2,04 ml, 18,8 mmol) en cloroformo (45 ml), se le añadieron ácido trifluoroacético (14,4 ml, 188 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (1,65 ml, 18,8 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una suspensión de bicarbonato sódico (17,4 g, 207 mmol) en agua (90 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mayoría de los disolventes orgánicos se retiraron por destilación a presión reducida, la mezcla concentrada se diluyó mediante la adición de acetato de etilo (90 ml), un sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y acetato de etilo para obtener el sólido en bruto. A una suspensión del sólido en bruto en etanol (50 ml), se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido potásico (10,3 ml, 10,3 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró, y el residuo en el filtro de papel se lavó con agua y etanol. El filtrado y los lavados se combinaron, se añadió a la misma un ácido clorhídrico 1 N (10,3 ml, 10,3 mmol) y la suspensión se agitó en un baño de agua enfriada con hielo durante 20 minutos. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol frío y después se secó para obtener el sólido ligeramente en bruto. A una suspensión del sólido ligeramente en bruto en etanol (50 ml), se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido potásico (8,8 ml, 8,8 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la misma ácido clorhídrico 1 N (8,8 ml, 8,8 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y etanol y después se secó para obtener el compuesto del título (2,16 g, rendimiento: 63 %).

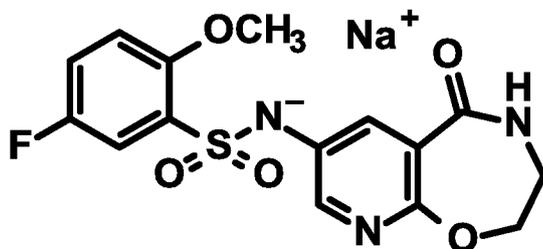
Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,28 (1H, s a), 8,52 (1H, t a, J = 4,9 Hz), 8,11-8,08 (2H, m), 7,51-7,46 (2H, m), 7,26-7,23 (1H, m), 4,36 (2H, t, J = 4,3 Hz), 3,86 (3H, s), 3,40-3,35 (2H, m).

(48c) [(5-Fluoro-2-metoxifenil)sulfonyl] (5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)azanida potásica

A una suspensión de 5-fluoro-2-metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida (1,950 g, 5,308 mmol) obtenida en el ejemplo (48b) en un disolvente mezcla de etanol (53,5 ml) y agua (0,478 ml), se le añadió una solución de hidróxido potásico 0,5 N en etanol (11,15 ml, 5,574 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol y después se secó para obtener el compuesto del título (2,200 g, rendimiento: cuantitativo).

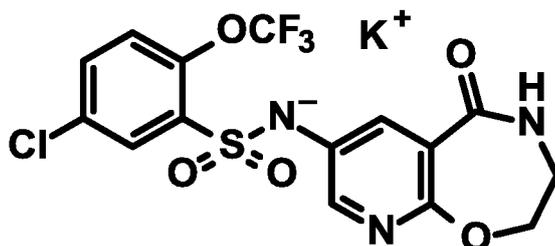
Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,19 (1H, t a, J = 5,2 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 9,0, 3,1 Hz), 7,16-7,11 (1H, m), 6,98 (1H, dd, J = 9,0, 4,3 Hz), 4,18 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,65 (3H, s), 3,23 (2H, c, J = 5,2 Hz).

(Ejemplo 49) [(5-Fluoro-2-metoxifenil)sulfonyl](5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)azanida sódica (sal sódica del Ejemplo 10)



A una suspensión de 5-fluoro-2-metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida (101,9 mg, 0,277 mmol) obtenida en ejemplo (48b) en etanol (2,7 ml), se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,138 ml, 0,277 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol y después se secó para obtener el compuesto del título (98,4 mg, rendimiento: 91 %). Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,20 (1H, t a, J = 5,1 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 9,0, 3,1 Hz), 7,16-7,11 (1H, m), 6,97 (1H, dd, J = 9,0, 4,3 Hz), 4,17 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,66 (3H, s), 3,22 (2H, c, J = 5,1 Hz).

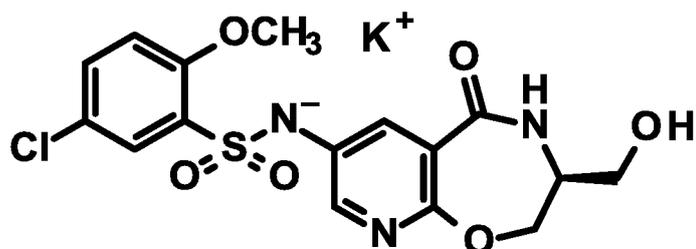
(Ejemplo 50) [(5-Cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl](5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)azanida potásica (sal potásica del Ejemplo 13)



El compuesto del título (85,2 mg, rendimiento: 78 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (47c) usando 5-cloro-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida (100 mg, 0,228 mmol) obtenida en el ejemplo (13c) y una solución 0,5 N de hidróxido potásico en etanol (0,478 ml, 0,240 mmol).

5 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,22 (1H, t a, J = 5,2 Hz), 7,78-7,73 (2H, m), 7,63-7,62 (1H, m), 7,53-7,51 (1H, m), 7,36-7,33 (1H, m), 4,19 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,23 (2H, c, J = 5,2 Hz).

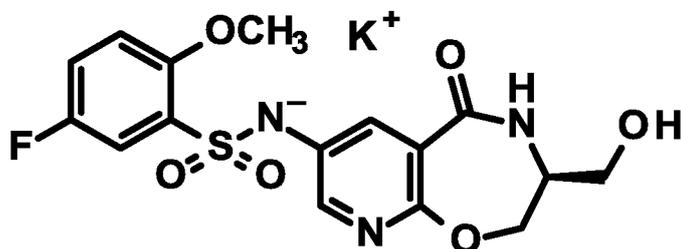
(Ejemplo 51) [(5-Cloro-2-metoxifenil)sulfonyl][(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]azanida potásica (sal potásica del Ejemplo 27)



10 El compuesto del título (124,1 mg, rendimiento: 94 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (47c) usando 5-cloro-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida (121,3 mg, 0,293 mmol) obtenida en el Ejemplo (27f) y una solución de 0,5 N hidróxido potásico en etanol (0,962 ml, 0,482 mmol).

15 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,93 (1H, s a), 7,77 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,92 (1H, t a, J = 5,7 Hz), 4,20-4,12 (2H, m), 3,66 (3H, s), 3,46-3,41 (3H, m).

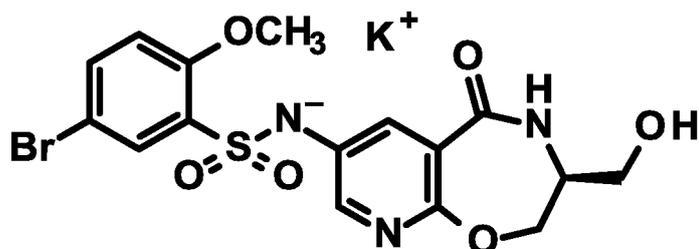
(Ejemplo 52) [(5-Fluoro-2-metoxifenil)sulfonyl][(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]azanida potásica (sal potásica del Ejemplo 28)



20 El compuesto del título (78,7 mg, rendimiento: 84 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (47c) usando 5-fluoro-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida (75,5 mg, 0,190 mmol) obtenida en el Ejemplo (28b) y una solución 0,5 N de hidróxido potásico en etanol (0,386 ml, 0,194 mmol).

25 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,92 (1H, s a), 7,77 (1H, s a), 7,71 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 9,0, 3,1 Hz), 7,16-7,11 (1H, m), 6,97 (1H, dd, J = 9,0, 4,3 Hz), 4,91 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,20-4,12 (2H, m), 3,65 (3H, s), 3,46-3,40 (3H, m).

(Ejemplo 53) [(5-Bromo-2-metoxifenil)sulfonyl][(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]azanida potásica (sal potásica del Ejemplo 29)

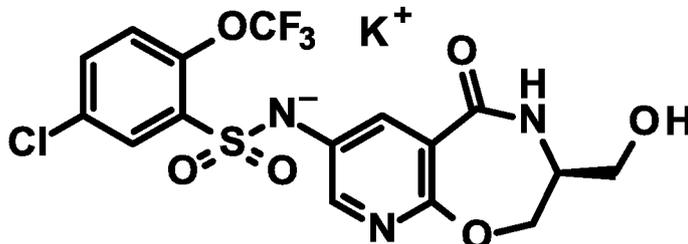


30 El compuesto del título (92,7 mg, rendimiento: 82 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (47c) usando 5-bromo-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida (104,4 mg, 0,228 mmol) obtenida en el Ejemplo (29b) y una solución 0,5 N de hidróxido potásico en etanol (0,451 ml, 0,228 mmol).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,93 (1H, d a, J = 3,5 Hz), 7,78-7,75 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 2,7 Hz),

7,44 (1H, dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,92 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 4,20-4,14 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,46-3,41 (3H, m).

(Ejemplo 54) **{[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]azanida potásica (sal potásica del Ejemplo 31)**

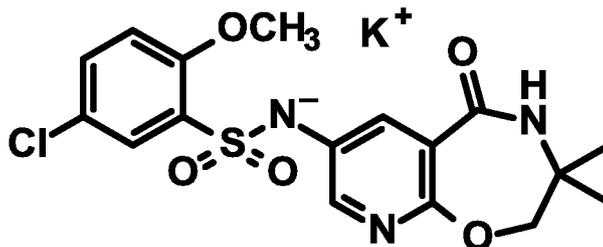


5

El compuesto del título (44 mg, rendimiento: 58 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (47 c) usando 5-cloro-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida (70 mg, 0,15 mmol) obtenida en el Ejemplo (31b) y una solución 0,5 N de hidróxido potásico en etanol (0,31 ml, 0,16 mmol).

10 Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7,96 (1H, d a, $J = 3,5$ Hz), 7,78 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,51 (1H, dd, $J = 8,6, 2,7$ Hz), 7,34-7,32 (1H, m), 4,95-4,92 (1H, m), 4,21-4,14 (2H, m), 3,43-3,39 (3H, m).

(Ejemplo 55) **{[5-Cloro-2-metoxifenil]sulfonil}[(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il]azanida potásica (sal potásica del Ejemplo 35)**



15

(55a) 5-Cloro-N-[4'-(2,4-dimetoxibencil)-5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il]-2-metoxibencenosulfonamida

A una mezcla de 7'-amino-4'-(2,4-dimetoxibencil)spiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-5' (4'H)-ona (0,9040 g, 2,54 mmol) obtenida en el Ejemplo (35d) y piridina (4,1 ml, 51 mmol), se le añadió cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (0,6450 g, 2,68 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 20 minutos en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro sódico, y se añadieron a la misma sulfato de magnesio anhidro y carbón vegetal. Después de la filtración a través de un lecho de Celite 545 (R), el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadieron diisopropil éter (7 ml) y acetato de etilo (7 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 diisopropil éter y después se secó para obtener el compuesto del título (1,3007 g, rendimiento: 92 %).

20

25

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,20 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz), 7,16-7,14 (1H, m), 7,02-6,99 (2H, m), 6,46-6,43 (2H, m), 4,66 (2H, s a), 4,06 (3H, s), 3,93 (2H, s a), 3,81 (3H, s), 3,79 (3H, s), 0,88 (2H, s a), 0,64 (2H, s a).

30

(55b) 5-Cloro-2-metoxi-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)bencenosulfonamida

A una mezcla de 5-cloro-N-[4'-(2,4-dimetoxibencil)-5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il]-2-metoxibencenosulfonamida (1,2938 g, 2,31 mmol) obtenida en el Ejemplo (55a) y anisol (0,51 ml, 4,7 mmol) en cloroformo (11,5 ml), se le añadieron ácido trifluoroacético (3,60 ml, 47,0 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0,41 ml, 4,7 mmol) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura como anteriormente durante 3 horas y posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una suspensión de bicarbonato sódico (3,88 g, 46,2 mmol) en agua (11,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mayoría de los disolventes orgánicos se retiraron por destilación a presión reducida, la mezcla concentrada se diluyó mediante la adición de agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml), se recogió un sólido precipitado por filtración y se lavó con agua y acetato de etilo para obtener el sólido en bruto. A una suspensión del sólido en bruto en un disolvente mezcla de etanol (11,5 ml) y

35

40

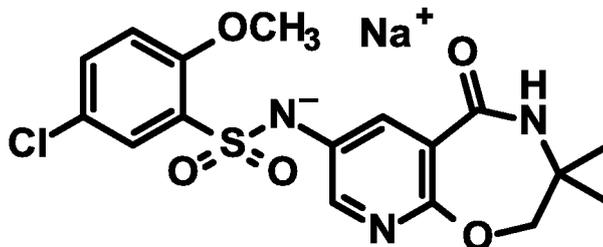
agua (11,5 ml), se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido potásico (3,45 ml, 3,48 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la filtración, se añadió ácido clorhídrico 2 N (1,74 ml, 3,49 mmol) al filtrado y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y etanol y después se secó para obtener el compuesto del título (0,6970 g, rendimiento: 74 %).

5 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,29 (1H, s a), 8,84 (1H, s a), 8,08 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,95 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,25 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,26 (2H, s), 3,88 (3H, s), 0,75-0,73 (4H, m).

(55c) [(5-Cloro-2-metoxifenil)sulfonil](5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)azanida potásica

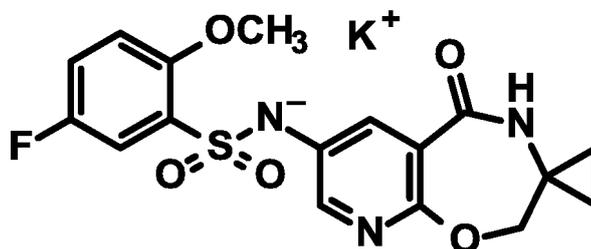
10 A una suspensión de 5-cloro-2-metoxi-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)bencenosulfonamida (40,0 mg, 0,098 mmol) obtenida en el Ejemplo (55b) en etanol (2 ml), se le añadió una solución 0,5 N de hidróxido potásico en etanol (0,195 ml, 0,098 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, se añadió a la misma acetona (1 ml), el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetona y después se secó para obtener el compuesto del título (42 mg, rendimiento: 96 %). Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,48 (1H, s a), 7,68 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,07 (2H, s), 3,65 (3H, s), 0,68-0,60 (4H, m).

(Ejemplo 56) [(5-Cloro-2-metoxifenil)sulfonil](5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)azanida sódica (sal sódica del Ejemplo 35)



20 A una suspensión de 5-cloro-2-metoxi-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)bencenosulfonamida (95,2 mg, 0,232 mmol) obtenida en el Ejemplo (55b) en etanol (2,3 ml), se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,116 ml, 0,233 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida, se añadió a la misma acetona (2,3 ml), el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetona y después se secó para obtener el compuesto del título (106,2 mg, rendimiento: cuantitativo). Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,49 (1H, s a), 7,69 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,07 (2H, s), 3,67 (3H, s), 0,67-0,60 (4H, m).

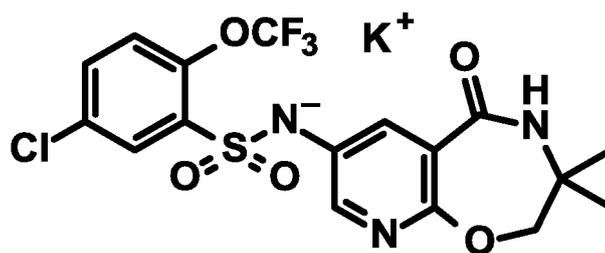
30 (Ejemplo 57) [(5-Fluoro-2-metoxifenil)sulfonil](5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)azanida potásica (sal potásica del Ejemplo 36)



35 El compuesto del título (41 mg, rendimiento: 94 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (47c) usando 5-fluoro-2-metoxi-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)bencenosulfonamida (40,0 mg, 0,102 mmol) obtenida en el Ejemplo 36 y una solución 0,5 N de hidróxido potásico en etanol (0,203 ml, 0,102 mmol).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,48 (1H, s a), 7,68 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 9,0, 3,1 Hz), 7,15-7,10 (1H, m), 6,96 (1H, dd, J = 9,0, 4,3 Hz), 4,06 (2H, s a), 3,64 (3H, s a), 0,66-0,61 (4H, m).

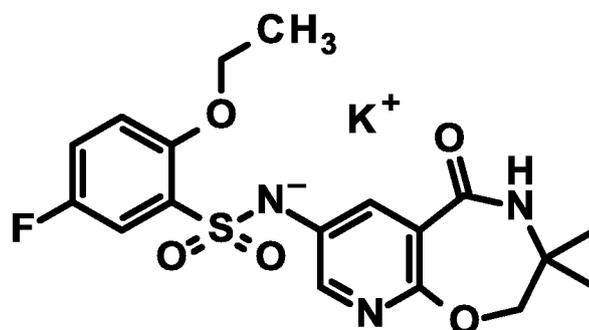
40 (Ejemplo 58) [(5-Cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)sulfonil](5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)azanida potásica (sal potásica del Ejemplo 40)



El compuesto del título (63 mg, rendimiento: 94 %) se obtuvo mediante la producción de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (47c) usando 5-cloro-*N*-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-il)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida (62,0 mg, 0,134 mmol) obtenida en el Ejemplo (40c) y una solución 0,5 N de hidróxido potásico en etanol (0,267 ml, 0,134 mmol).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,51 (1H, s a), 7,76-7,72 (2H, m), 7,56-7,51 (2H, m), 7,35 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 4,08 (2H, s a), 0,65-0,63 (4H, m).

(Ejemplo 59) [(2-Etoxi-5-fluorofenil)sulfonil](5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-il)azanida potásica (sal potásica del Ejemplo 42)



(59a) *N*-[4'-(2,4-Dimetoxibencil)-5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-il]-2-etoxi-5-fluorobencenosulfonamida

A una mezcla de 7'-amino-4'-(2,4-dimetoxibencil)spiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-5' (4'H)-ona (0,9073 g, 2,55 mmol) obtenida en el Ejemplo (35d) y piridina (4,1 ml, 51 mmol), se le añadió cloruro de 5-fluoro-2-etoxibencenosulfonilo (0,6401 g, 2,68 mmol) obtenida en el Ejemplo (42a) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 20 minutos en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml), la capa acuosa se separó, la capa orgánica se diluyó con tetrahidrofurano (150 ml) y se añadieron a la misma sulfato de magnesio anhidro y carbón vegetal. Después de la filtración a través de un lecho de Celite 545 (R), el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió acetato de etilo (14 ml) para precipitar un sólido y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y después se secó para obtener el compuesto del título (1,2525 g, rendimiento: 88 %).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,20 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,85 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,47 (1H, dd, *J* = 7,4, 3,1 Hz), 7,23-7,14 (2H, m), 7,02-6,95 (2H, m), 6,46-6,43 (2H, m), 4,66 (2H, s a), 4,29 (2H, c, *J* = 7,0 Hz), 3,92 (2H, s a), 3,80 (3H, s), 3,79 (3H, s), 1,58 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 0,87 (2H, s a), 0,63 (2H, s a).

(59b) 2-Etoxi-5-fluoro-*N*-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-il)bencenosulfonamida

A una mezcla de *N*-[4'-(2,4-dimetoxibencil)-5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-il]-2-etoxi-5-fluorobencenosulfonamida (1,2658 g, 2,27 mmol) obtenida en el Ejemplo (59a) y anisol (0,50 ml, 4,6 mmol) en cloroformo (11,5 ml), se le añadieron ácido trifluoroacético (3,45 ml, 45,1 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0,40 ml, 4,0 mmol) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura como anteriormente durante 30 minutos y posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una suspensión de bicarbonato sódico (3,82 g, 45,5 mmol) en agua (11,5 ml) a temperatura ambiente, se añadió a la misma alcohol isopropílico (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mayoría de los disolventes orgánicos se retiraron por destilación a presión reducida, la mezcla concentrada se diluyó mediante la adición de agua (50 ml) seguido de la extracción con un disolvente mezcla de acetato de etilo (100 ml) y tetrahidrofurano (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y se añadieron a la misma sulfato de magnesio anhidro y carbón vegetal. Después de la filtración a través de un lecho de Celite 545 (R), el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió acetato de etilo (12 ml) para precipitar un sólido y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y después se secó para obtener el compuesto del título (0,7940 g,

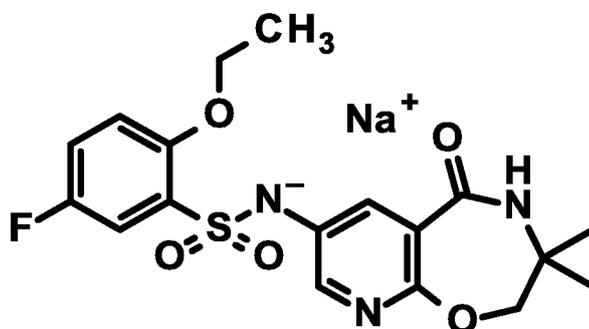
rendimiento: 86 %).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,15 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,09 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,95 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,52-7,44 (2H, m), 7,24 (1H, dd, *J* = 9,0, 4,3 Hz), 4,26 (a 2H, s), 4,16 (2H, c, *J* = 7,0 Hz), 1,26 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 0,77-0,71 (4H, m).

- 5 (59c) [(2-Etoxi-5-fluorofenil)sulfonyl](5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-il)azanida potásica

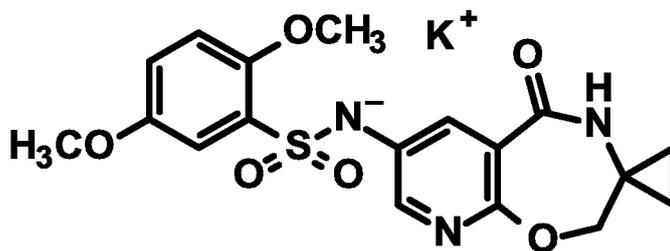
A una suspensión de 2-etoxi-5-fluoro-*N*-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-il)bencenosulfonamida (70,0 mg, 0,172 mmol) obtenida en ejemplo (59b) en etanol (5 ml), se le añadió una solución 0,5 N de hidróxido potásico en etanol (0,343 ml, 0,172 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (77 mg, rendimiento: cuantitativo). Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,45 (1H, s a), 7,70 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,54 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,41 (1H, dd, *J* = 9,0, 3,1 Hz), 7,11-7,06 (1H, m), 6,95 (1H, dd, *J* = 9,0, 4,3 Hz), 4,06 (2H, s), 3,93 (2H, c, *J* = 6,9 Hz), 1,12 (3H, t, *J* = 6,9 Hz), 0,67-0,59 (4H, m).

- 15 (Ejemplo 60) [(2-Etoxi-5-fluorofenil)sulfonyl](5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-il)azanida sódica (sal sódica del Ejemplo 42)



A una suspensión de 2-etoxi-5-fluoro-*N*-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-il)bencenosulfonamida (97,3 mg, 0,239 mmol) obtenida en el ejemplo (59b) en etanol (2,4 ml), se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,119 ml, 0,239 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida, se añadió a la misma acetona (2,4 ml), el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetona y después se secó para obtener el compuesto del título (104,1 mg, rendimiento: cuantitativo). Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,47 (1H, s a), 7,71 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,41 (1H, dd, *J* = 9,0, 3,1 Hz), 7,13-7,07 (1H, m), 6,96 (1H, dd, *J* = 9,0, 4,3 Hz), 4,06 (2H, s), 3,94 (2H, c, *J* = 7,0 Hz), 1,13 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 0,66-0,59 (4H, m).

- 25 (Ejemplo 61) [(2,5-Dimetoxifenil)sulfonyl](5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-il)azanida potásica (sal potásica del Ejemplo 43)



A una suspensión de 2,5-dimetoxi-*N*-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-il)bencenosulfonamida (43,0 mg, 0,106 mmol) obtenida en el Ejemplo (43b) en etanol (5 ml), se le añadió una solución 0,5 N de hidróxido potásico en etanol (0,211 ml, 0,106 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (51 mg, rendimiento: cuantitativo).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,47 (1H, s a), 7,68 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,29 (1H, d, *J* = 3,1 Hz), 6,89 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,84 (1H, dd, *J* = 8,6, 3,1 Hz), 4,05 (2H, s a), 3,66 (3H, s), 3,63 (3H, s), 0,67-0,57 (4H, m).

<Ejemplos de ensayo>

(Ejemplo de ensayo 1) Ensayo de inhibición de la actividad de TNAP

Se transfectaron células COS1 (DS Pharma Biomedical Co., Ltd.) con TNAP humano (OriGene Technologies, Inc.)

- usando reactivo Lipofectamine LTX y Plus (Invitrogen Corp.). Al día siguiente, se reemplazó el medio con un medio fresco y se cultivaron las células en una incubadora durante 3 días. Después de 3 días, se recogió el sobrenadante de cultivo y se concentró por centrifugación a 5000 G durante 30 minutos usando un dispositivo Amicon 14, corte de 10^4 (Merck Millipore). El sobrenadante de cultivo concentrado se dializó contra 5 l de Tris 50 mM/NaCl 200 mM/MgCl₂ 1 mM/ZnCl₂ 20 μ M dos veces y se usó como fuente de enzima (solución enzimática). Se ajustó el sustrato pNPP (ProteoChem Inc.) a 3,1 mM con agua Milli-Q y se disolvió una solución de cada compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido (DMSO; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) mediante 6 diluciones en serie a una relación común de factor 5 a partir de 100 μ M o se añadió DMSO a una concentración final del 1 % en volumen. La solución de enzima se ajustó a 2 μ g/ml con un tampón de ensayo (Tris 200 mM/MgCl₂ 2 mM/ZnCl₂ 0,04 mM/Tween 20 al 0,01 %) que se añadió en la misma cantidad de la solución de sustrato y se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Posteriormente, se midió la absorbancia (ABS: 405 nm) usando un lector de microplacas (modelo Plus 384, Molecular Devices, LLC) y se calculó la concentración de p-nitrofenol producido. Se evaluó la inhibición de la actividad de TNAP humano por el compuesto de ensayo basándose en la concentración CI₅₀ a la que cada compuesto de ensayo suprimió un 50 % de la producción de p-nitrofenol.
- Los resultados se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Compuesto de ejemplo n.º	CI ₅₀ (nM)
1	6,3
2	12,7
3	12,8
4	22,9
5	71,3
6	6,1
7	10,7
8	9,1
9	1,4
10	4,0
11	4,8
12	13,4
13	3,4
14	36,2
15	95,7
16	6,2
17	12,6
18	3,9
19	6,4
20	27,1
21	46,0
22	1,7
23	3,5
24	7,2
25	1,7
26	8,7
27	1,5
28	3,6
29	1,2
30	3,8
31	1,6
32	4,1
33	1,9
34	6,7
35	1,1
36	2,2
37	43,4
38	24,4
39	13,2
40	1,9
41	2,7
42	0,6
43	1,0
44	1,4
45	14,6
46	25,2

El compuesto de la presente invención muestra una excelente inhibición de la actividad de 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 de TNAP

5 Se transfectaron células COS1 (DS Pharma Biomedical Col., Ltd.) con IAP humana (fosfatasa alcalina del intestino delgado, adquirida de OriGene Technologies, Inc.) o PLAP humana (fosfatasa alcalina placentaria, adquirida de OriGene Technologies, Inc.) usando el reactivo Lipofectamine LTX y Plus (Invitrogen Corp.). Al día siguiente, se reemplazó el medio con un medio fresco y se cultivaron las células en una incubadora durante 3 días. Después de 3 días, se recogió el sobrenadante de cultivo y se concentró por centrifugación a 5000 G durante 30 minutos usando un dispositivo Amicon 14, corte de 10^4 (Merck Millipore). El sobrenadante de cultivo concentrado se dializó contra 5 l de Tris 50 mM/NaCl 200 mM/MgCl₂ 1 mM/ZnCl₂ 20 μ M dos veces y se usó como fuente de enzima (solución enzimática). Se ajustó el sustrato pNPP (ProteoChem Inc.) a 3,1 mM con agua Milli-Q y se disolvió una solución de cada compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido (DMSO; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) mediante 6 diluciones en serie a una relación común de factor 5 a partir de 100 μ M o se añadió DMSO a una concentración final del 1 % en volumen. La solución de enzima de IAP humana o PLAP humana se ajustó a 2 μ g/ml con un tampón de ensayo (Tris 200 mM/MgCl₂ 2 mM/ZnCl₂ 0,04 mM/Tween 20 al 0,01 %) que se añadió en la misma cantidad de la solución de sustrato y se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Posteriormente, se midió la absorbancia (ABS: 405 nm) usando un lector de microplacas (modelo Plus 384, Molecular Devices, LLC) y se calculó la concentración de p-nitrofenol producido. Se evaluó la inhibición de la actividad de IAP o TNAP humana por el compuesto de ensayo basándose en la concentración CI_{50} a la que cada compuesto de ensayo suprimió un 50 % de la producción de p-nitrofenol.

20 El compuesto de la presente invención muestra una excelente inhibición específica de la actividad de TNAP y es útil como fármaco farmacéutico para el tratamiento o la prevención de la calcificación ectópica.

(Ejemplo de ensayo 3) Ensayo de inhibición de la actividad plasmática de TNAP en ratón B6 (Charles River Laboratories Japan, Inc.)

25 Después de extraer muestras de sangre de la vena caudal usando un tubo capilar para hematocrito tratado con heparina (EM Meister Hematocrit Capillary Tube, AS ONE Corp.) (como muestra antes de la administración de compuesto), cada compuesto de ensayo suspendido en una solución de metilcelulosa al 0,5 % (en polvo, adquirida de Wako Pure Chemical Industries, Ltd. ajustada al 0,5 % con agua destilada de Otsuka) se administró por vía oral a los ratones. 1, 2, 4, 6 y 24 horas después de la administración, se extrajo sangre de la vena caudal usando un tubo capilar para hematocrito tratado con heparina para obtener una muestra de plasma. Se añadió la muestra de plasma a un tampón de ensayo (Tris 1 M, MgCl₂ 1 M, ZnCl₂ 20 mM y agua, a pH 7,5) y se dejó reposar la mezcla durante 5 minutos. Posteriormente, se midió la absorbancia a 405 nm y se usó como blanco. Se añadió el sustrato de pNPP a la muestra de plasma y se incubó a temperatura ambiente durante 180 minutos. Posteriormente, se midió la absorbancia (ABS: 405 nm) usando un lector de microplacas (modelo Plus 384, Molecular Devices, LLC) y se calculó la concentración de p-nitrofenol producido. Se restó el blanco de todos los valores medidos para calcular la actividad de TNAP en cada punto de tiempo, definiéndose la actividad de TNAP de la muestra antes de la administración del compuesto como el 100 %. Se evaluó el efecto farmacéutico del compuesto de ensayo mediante la actividad plasmática de ALP (al 80-90 % que contiene TNAP) durante 6 horas desde la hora 0 hasta 6 horas después de la administración del compuesto de ensayo. Se calculó de acuerdo con la siguiente expresión: $100 - ((\text{actividad de ALP plasmática a las 0 h} + \text{actividad de ALP plasmática a 1 h}) * 1/2 + (\text{actividad de ALP plasmática a 1 h} + \text{actividad de ALP plasmática a las 2 h}) * 1/2 + (\text{actividad de ALP plasmática a las 2 h} + \text{actividad de ALP plasmática a las 4 h}) * 2/2 + (\text{actividad de ALP plasmática a las 4 h} + \text{actividad de ALP plasmática a las 6 h}) * 2/2) / 6$.

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Compuesto de ejemplo n.º	Inhibición de ALP plasmática (% de inhibición med. 6h)
47	54,7
48	61,6
50	56,0
51	63,7
52	61,3
53	59,2
54	74,8
55	58,9
57	53,5
58	50,3
59	66,2
61	67,5

El compuesto de la presente invención muestra 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 de anti-calcificación *in vivo* en modelo de calcificación inducido por vitamina D

- 5 Se administró a un ratón DBA/2 (macho, 6 semanas de edad cuando se usó, Charles River Laboratories Japan, Inc.) pienso en polvo (pienso en polvo FR-2, Funabashi Farm Co., Ltd) que contenía cada compuesto de ensayo. Se administraron 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 administración final de colecalciferol, se sacrificó al animal y se tomaron muestras de la aorta torácica y el riñón. Se liofilizaron las muestras de tejidos (FREEZE DRYER, FRD-50M, Iwaki Asahi Techno Glass Corp.). Posteriormente, se añadió ácido fórmico al 10 % (solución no diluida adquirida de Kishida Chemical Co., Ltd., ajustada al 10 % con agua Milli-Q) a cada muestra de tejido, que posteriormente se homogeneizó usando un dispositivo QIAGEN Retsch MM300 TissueLyser (Qiagen N.V.). El homogeneizado se centrifugó y el sobrenadante se usó como muestra. Se midió la concentración de calcio en la muestra como la absorbancia (ABS 612 nm, Lector de microplacas, modelo plus 384, Molecular Devices, LLC) usando el kit de análisis de calcio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) para calcular la cantidad de calcio en el tejido.
- 10
- 15 El compuesto de la presente invención muestra un excelente efecto anti-calcificación y es útil como agente terapéutico para el tratamiento o la prevención de la calcificación ectópica.

(Ejemplo de ensayo 5) Ensayo de anti-calcificación *in vivo* en ratón nefroctemizado

- 20 Se adquirieron 5/6 ratones DBA/2 nefroctemizados (macho, 8 semanas de edad) de CLEA Japan, Inc. Este ratón se cargó con una dieta con alto contenido de fósforo al 1,2 % (Oriental Yeast Co., Ltd.). Cada compuesto de ensayo suspendido en una solución de metilcelulosa al 0,5 % (en polvo, adquirida de Wako Pure Chemical Industries, Ltd. ajustado al 0,5% con agua destilada Otsuka) se administró por vía oral dos veces al día durante tres meses. Después de tres meses, se sacrificó al animal y se tomaron muestras de riñón. Se liofilizaron las muestras de tejido (FREEZE DRYER, FRD-50M, Iwaki Asahi Techno Glass Corp.). Posteriormente, se añadió ácido fórmico al 10 % (solución no diluida adquirida de Kishida Chemical Co., Ltd., ajustada al 10 % con agua Milli-Q) a la muestra de tejido, que posteriormente se homogeneizó usando un dispositivo QIAGEN Retsch MM300 TissueLyser (Qiagen N.V.). El homogeneizado se centrifugó y el sobrenadante se usó como muestra. Se midió la concentración de calcio en la muestra como la absorbancia (ABS 612 nm, Lector de microplacas, modelo plus 384, Molecular Devices, LLC) usando el kit de análisis de calcio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) para calcular la cantidad de calcio en el tejido.
- 25
- 30 EL compuesto de la presente invención muestra un excelente efecto anti-calcificación y es útil como fármaco farmacéutico para el tratamiento o la profilaxis de la calcificación ectópica.

(Ejemplo de ensayo 6) Ensayo farmacocinético

El ensayo farmacocinético puede llevarse a cabo de acuerdo con un procedimiento bien conocido en el campo de la farmacodinámica.

- 35 Se suspendió cada compuesto de ensayo en una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5 %. La suspensión obtenida se administró por vía oral a una dosis en un intervalo adecuado (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 cinomolgo) generalmente utilizado en el ensayo farmacocinético. Asimismo, se disolvió el compuesto de ensayo en suero salino. La solución obtenida se administró por vía intravenosa (por ejemplo, a través de la vena caudal, la vena cefálica o la vena safena) a una dosis en un intervalo adecuado (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 cinomolgo) generalmente utilizado en el ensayo farmacocinético. Transcurridos tiempos específicos (por ejemplo, 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas) desde la administración, se extrajo sangre de un sitio de extracción de sangre adecuado (por ejemplo, la vena yugular, la vena cefálica o la vena safena). La sangre obtenida se centrifugó para preparar una muestra de plasma. Se midió la concentración del compuesto de ensayo contenida en la muestra de plasma mediante análisis cuantitativo usando un dispositivo para cromatografía líquida-espectrometría de masas (CL-EM/EM).
- 40
- 45 Se evaluó la farmacocinética del compuesto de ensayo basándose en la concentración plasmática máxima (C_{máx}), el área bajo la curva de concentración plasmática del fármaco-tiempo (ABC), el aclaramiento total (CL) y la biodisponibilidad y se analizaron usando un programa informático (Phoenix, etc.). La C_{máx} representa la concentración plasmática máxima del compuesto de ensayo administrado por vía oral. Se calculó la ABC de acuerdo con 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 cuando fue cuantificable el compuesto de ensayo.
- 50 La biodisponibilidad se calculó de acuerdo con la siguiente expresión:

$$\left[\frac{(\text{ABC después de la administración oral} / \text{Dosis de la administración oral})}{(\text{ABC después de la administración intravenosa} / \text{Dosis de la administración intravenosa})} \right]$$

- 55 El compuesto de la presente invención muestra una excelente farmacocinética (C_{máx}, ABC, CL o biodisponibilidad) y es útil como un producto farmacéutico (particularmente, un producto farmacéutico para el tratamiento o 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
	<hr/>
	250 mg

Se mezcla y tamiza un polvo que tiene la formulación mencionada anteriormente a través de un tamiz de malla 60. Posteriormente, se coloca este polvo en una vaina de cápsula de gelatina para preparar una cápsula.

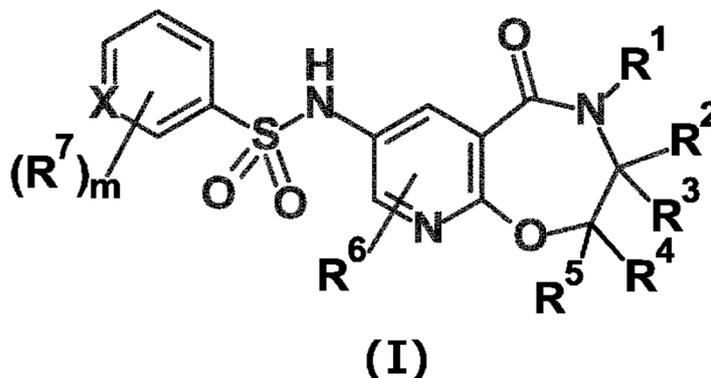
(Ejemplo de preparación 2) Comprimido	
Compuesto del ejemplo 1	50 mg
Lactosa	126 mg
Almidón de maíz	23 mg
Estearato de magnesio	1 mg
	<hr/>
	200 mg

- 5 Se mezcla un polvo que tiene la formulación mencionada anteriormente, se granula usando pasta de almidón de maíz y se seca, seguido de compresión en una máquina de comprimir para preparar comprimidos (200 mg cada uno). Este comprimido puede recubrirse, en caso necesario.

El nuevo compuesto de piridina representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un excelente efecto inhibidor de TNAP y es útil como producto farmacéutico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I):



en la que

- 5 R¹ representa
un átomo de hidrógeno,
un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes sustituyentes:
10 un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser grupos halógenos iguales o diferentes, un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes, un grupo arilo C6-10 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre el grupo sustituyente A^B, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre el grupo sustituyente A^B, un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo C1-6, un grupo alcoxycarbonilo C1-6, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes, un grupo heterociclilcarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo aminocarboniloxi opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes, un grupo heterociclilcarboniloxi saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre),
15 un grupo cicloalquilo C3-8 (en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes sustituyentes:
20 un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser grupos halógenos iguales o diferentes, un grupo cicloalquilo C3-8 opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser grupos halógenos iguales o diferentes, un grupo arilo C6-10 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos halógenos iguales o diferentes, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos halógenos iguales o diferentes,
25 un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo C1-6, un grupo alcoxycarbonilo C1-6, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes, un grupo heterociclilcarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo aminocarboniloxi opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes, un grupo heterociclilcarboniloxi saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
30 un grupo halógeno y un grupo ciano),
35 un grupo arilo C6-10 (en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes sustituyentes:
40 un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser grupos halógenos iguales o diferentes, un grupo cicloalquilo C3-8 opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser grupos halógenos iguales o diferentes, un grupo alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser grupos halógenos iguales o diferentes,
45 un grupo arilo C6-10 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo sustituyente A^B, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituido con un

grupo seleccionado entre el grupo sustituyente A^B,
 un grupo carboxilo, un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser
 grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes,
 un grupo alcocarbonilo C1-6,
 5 un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos
 alquilo C1-6 iguales o diferentes, un grupo heterociclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene
 uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno
 y azufre, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser
 grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes, un grupo heterociclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que
 10 contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre
 nitrógeno, oxígeno y azufre,
 un grupo halógeno y un grupo ciano), o
 un grupo heterociclico de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales pueden
 ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre (en el que el grupo heterociclico
 15 está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, grupos
 seleccionados entre los siguientes sustituyentes:

un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales
 pueden ser grupos halógenos iguales o diferentes, un grupo cicloalquilo C3-8 opcionalmente sustituido
 20 con uno a tres grupos, los cuales pueden ser grupos halógenos iguales o diferentes, un grupo alcoxi
 C1-6 opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser grupos halógenos iguales
 o diferentes,
 un grupo arilo C6-10, un grupo heterociclico de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro
 heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y
 azufre, un grupo carboxilo, un grupo amino,
 25 un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos
 alquilo C1-6 iguales o diferentes, un grupo heterociclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene
 uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno,
 oxígeno y azufre, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales
 pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes, un grupo heterociclicarbonilo saturado de 4 a 7
 30 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes,
 seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
 un grupo halógeno y un grupo ciano),

R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno representan
 un átomo de hidrógeno,
 35 un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales
 pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes sustituyentes:

un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo
 sustituyente A^C, un grupo cicloalquilo C3-8 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo
 sustituyente A^B, un grupo arilo C6-10 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre el
 40 grupo sustituyente A^B, un grupo heterociclico de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos,
 los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente
 sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre el grupo sustituyente A^B,
 un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo C1-6, un grupo alcocarbonilo C1-6, un grupo amino
 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes,
 45 un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo
 C1-6 iguales o diferentes, un grupo heterociclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos
 heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
 un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo
 C1-6 iguales o diferentes, un grupo heterociclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos
 50 heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
 un grupo halógeno y un grupo ciano),
 un grupo arilo C6-10 (en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales
 pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre los siguientes sustituyentes:

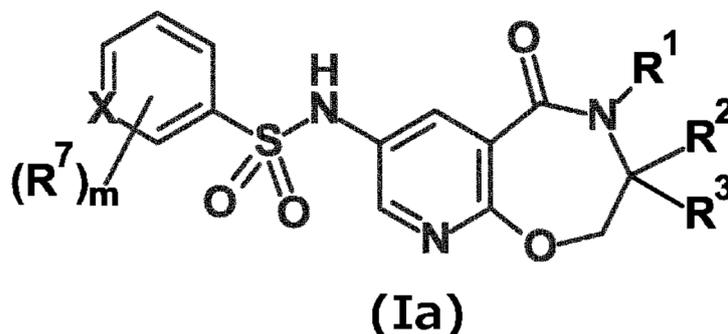
un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden
 ser grupos halógenos iguales o diferentes,
 55 un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo sustituyente A^D,
 un grupo cicloalquilo C3-8 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo sustituyente
 A^D, un grupo arilo C6-10 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo sustituyente
 A^D, un grupo heterociclico de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales
 pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituido
 60 con un grupo seleccionado entre el grupo sustituyente A^D,
 un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6
 iguales o diferentes,

un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo C1-6, un grupo alcoxicarbonilo C1-6, un grupo aminocarbonilo
 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o
 diferentes, un grupo heterociclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos,
 los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo
 5 aminocarboniloxi opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-
 6 iguales o diferentes, un grupo heterociclicarboniloxi saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos
 heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
 un grupo halógeno y un grupo ciano),
 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales pueden
 10 ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre (en el que el grupo heterociclilo
 está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes,
 seleccionados entre los siguientes sustituyentes:

un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales
 pueden ser grupos halógenos iguales o diferentes,
 15 un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo sustituyente
 A^D, un grupo cicloalquilo C3-8 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo
 sustituyente A^D, un grupo arilo C6-10 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo
 sustituyente A^D, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos,
 los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y
 20 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo sustituyente A^D,
 un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo
 C1-6 iguales o diferentes,
 un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo C1-6, un grupo alcoxicarbonilo C1-6, un grupo
 aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo
 25 C1-6 iguales o diferentes, un grupo heterociclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno
 o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno
 y azufre, un grupo aminocarboniloxi opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden
 ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes, un grupo heterociclicarboniloxi saturado de 4 a 7 miembros
 que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre
 30 nitrógeno, oxígeno y azufre,
 un grupo halógeno y un grupo ciano),
 un grupo alquilcarbonilo C1-6 (en el que el grupo alquilcarbonilo está opcionalmente sustituido con uno
 a tres grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^E),
 un grupo arilcarbonilo C6-10 (en el que el grupo arilcarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o
 35 dos grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^E y
 un grupo halogenoalquilo C1-6),
 un grupo heterociclicarbonilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales
 pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre (en el que el grupo
 heterociclicarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser iguales
 40 o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^E y un grupo halogenoalquilo C1-6),
 un grupo carboxilo,
 un grupo alcoxicarbonilo C1-6 (en el que el grupo alcoxicarbonilo está opcionalmente sustituido con uno
 a tres grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^F),
 un grupo aminocarbonilo (en el que el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o
 45 dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes cada uno opcionalmente
 sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el
 grupo sustituyente A^F),
 un grupo arilaminocarbonilo C6-10 (en el que el grupo arilaminocarbonilo está opcionalmente sustituido
 con uno o dos grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo
 50 sustituyente A^E y un grupo halogenoalquilo C1-6),
 un grupo heterociclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, los
 cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre (en el que el
 grupo heterociclicarbonilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser
 iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^F), o
 55 un grupo heterociclicilaminocarbonilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos,
 los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre (en el que
 el grupo heterociclicilaminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales
 pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^E y un grupo halogenoalquilo
 C1-6),
 60 o
 los grupos alquilo C1-6 de R² y R³ se unen opcionalmente cada uno al otro para formar un anillo
 carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros o para formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros
 a través de un átomo de nitrógeno u oxígeno (en el que un átomo de nitrógeno en el anillo heterocíclico
 saturado de 4 a 6 miembros está reemplazado opcionalmente con un átomo de hidrógeno, un grupo
 65 alquilo C1-6, un grupo alquilcarbonilo C1-6, un grupo alcoxicarbonilo C1-6),

R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y cada uno representan un átomo de hidrógeno,
 un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^G),
 5 un grupo arilo C6-10 (en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^G), o
 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre (en el que el grupo heterociclilo está
 10 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^G),
 R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C1-6 (R⁶ es un sustituyente de carbón en el anillo piridinilo, no un sustituyente de nitrógeno),
 cada sustituyente R⁷ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa
 15 un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^H),
 un grupo alcoxi C1-6 (en el que el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^H), un grupo halógeno,
 un grupo arilo C6-10 (en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^G),
 20 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales 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, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^G),
 un grupo hidroxilo,
 25 un grupo amino (en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, los cuales
 pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^J),
 un grupo carboxilo,
 un grupo alcoxycarbonilo C1-6 (en el que el grupo alcoxycarbonilo está opcionalmente sustituido con uno a tres
 30 grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^J),
 un grupo aminocarbonilo (en el que el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres
 grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo sustituyente A^J), o
 un grupo ciano,
 35 X representa -CH=, -C(-R⁷)= o -N=,
 m representa un número entero seleccionado de 1 a 4, y
 los grupos sustituyentes representan
 A^B: un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres
 40 grupos halógeno), un grupo alcoxi C1-6 (en el que el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno a tres
 grupos halógeno), un grupo halógeno, un grupo amino y un grupo ciano;
 A^C: un grupo arilo C6-10, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos,
 los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un grupo halógeno;
 A^D: un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1-6, un grupo amino, un grupo halógeno y un grupo ciano;
 A^E: un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1-6, un grupo cicloalquilo C3-8, un grupo arilo C6-10, un grupo heterociclilo
 45 de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales 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, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes), un grupo halógeno
 y un grupo ciano;
 A^F: un grupo alcoxi C1-6, un grupo cicloalquilo C3-8, un grupo arilo C6-10, un grupo heterociclilo de 3 a 10
 50 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados
 entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo halógeno y un grupo ciano;
 A^G: 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, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes), un grupo halógeno y un
 grupo ciano;
 55 A^H: 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, los cuales pueden ser iguales o diferentes,
 seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, 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, los cuales
 pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes), un grupo amino (en el que el grupo amino está opcionalmente
 60 sustituido con uno o dos grupos, los cuales pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes), un grupo halógeno
 y un grupo ciano; y 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, los cuales pueden ser iguales o diferentes,
 seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, 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, los cuales
 65 pueden ser grupos alquilo C1-6 iguales o diferentes), un grupo halógeno y un grupo ciano o una sal
 farmacológicamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula (Ia):



en la que

- 5 R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1-6), un grupo arilo C6-10 o un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
 R^2 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-6 (en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo), o
 10 los grupos alquilo C1-6 de R^2 y R^3 están unidos opcionalmente cada uno al otro para formar un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros,
 cada sustituyente R^7 pueden ser iguales o diferentes y representa un grupo alcoxi C1-6 (en el que el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halógeno) o un grupo halógeno,
 15 X representa -CH=, -C(- R^7)= o -N=, y
 m representa un número entero de 1 o 2,

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^1 es un átomo de hidrógeno.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^2 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno representan un átomo de hidrógeno o los grupos alquilo C1-6 de R^2 y R^3 están unidos opcionalmente cada uno al otro para formar un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que cada sustituyente R^7 pueden ser iguales o diferentes y representa un grupo metoxi, grupo etoxi, grupo trifluorometoxi, flúor o cloro.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 25 5-cloro-2-metoxi-N-(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida;
 5-fluoro-2-metoxi-N-(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida;
 5-cloro-N-[4-(2-hidroxietil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida;
 5-fluoro-2-metoxi-N-[(3S)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]bencenosulfonamida;
 5-cloro-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-
 30 metoxibencenosulfonamida;
 5-fluoro-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-
 metoxibencenosulfonamida;
 5-bromo-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-
 metoxibencenosulfonamida;
 5-cloro-N-[(3S)-3-(2-hidroxietil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-
 35 metoxibencenosulfonamida; y
 sales farmacológicamente aceptables del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 40 5-cloro-2-metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida;
 5-cloro-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;
 5-cloro-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-
 (trifluorometoxi)bencenosulfonamida;
 5-fluoro-2-metoxi-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7-il)-
 45 il)bencenosulfonamida;
 5-cloro-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7-il)-2-
 (trifluorometoxi)bencenosulfonamida;
 5-fluoro-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7-il)-2-

(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;

2,5-dimetoxi-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)bencenosulfonamida; y sales farmacológicamente aceptables del mismo.

- 5 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 5-fluoro-2-metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 5-cloro-2-metoxi-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)bencenosulfonamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
- 10 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 2-etoxi-5-fluoro-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)bencenosulfonamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que la sal farmacológicamente aceptable es una sal sódica.
- 15 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que la sal farmacológicamente aceptable es una sal potásica.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo.
- 20 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo que consiste en calcificación ectópica, pseudoxantoma elástico (PXE), calcificación arterial generalizada de la infancia (GACI), calcificación de articulaciones y arterias (CALJA), calcificación vascular en CKD/ESRD, calcifilaxia, osificación de ligamentos longitudinales posteriores (OPLL), osificación de ligamentos amarillos (OYLL) y estenosis aórtica.
- 25 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento del pseudoxantoma elástico (PXE).