

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 215**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 513/04</b>	(2006.01) <b>A61P 9/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/554</b>	(2006.01) <b>A61P 19/10</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/16</b>	(2006.01) <b>A61P 25/28</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/00</b>	(2006.01) <b>A61P 27/06</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/04</b>	(2006.01) <b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/06</b>	(2006.01) <b>C07F 7/18</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)	
<b>A61P 5/46</b>	(2006.01)	
<b>A61P 5/50</b>	(2006.01)	
<b>A61P 9/10</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2012 PCT/JP2012/060308**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2012 WO2012144478**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2012 E 12774851 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2700643**

54 Título: **Derivado de tetrahirotiazepina**

30 Prioridad:

**19.04.2011 JP 2011092650**

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

**15.06.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MORI, MAKOTO;  
FUJII, KUNIHICO;  
INUI, MASAHARU;  
BABA, TAKAYUKI;  
ONISHI, YUKARI y  
AOYAGI, ATSUSHI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 617 215 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

Derivado de tetrahirotiazepina

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene el efecto de inhibir la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (en lo sucesivo en el presente documento, también denominada 11 $\beta$ -HSD1) y es útil como agente terapéutico para la diabetes o similar, procedimiento para producir el mismo y la producción de intermedios.

**Antecedentes de la técnica**

10 Junto con los cambios en los hábitos alimenticios, estilo de vida y entorno de vida en los últimos años, los pacientes con hiperglucemia, obesidad, hiperlipidemia e hipertensión, así como el síndrome metabólico incluyendo dos o más de estos factores de riesgo en combinación, que se ha convertido en un problema social (Literatura de no Patente 1). En cualquier tratamiento, la terapia dietética y la terapia de ejercicio se utilizan, y si el efecto es bajo, o la condición es grave, la terapia con fármacos se utiliza en combinación.

15 La diabetes se clasifica en diabetes mellitus insulino-dependiente (tipo 1, IDDM) y diabetes mellitus no insulino-dependiente (tipo 2, NIDDM), que afecta al 90 % o más de pacientes diabéticos. Las inyecciones de insulina se usan para el tratamiento de IDDM, y los agentes de sulfonilurea, que promueven la secreción de insulina, fármacos de tiazolidina diona, que mejoran la resistencia a la insulina, inhibidores de glucosidasa, que inhiben la digestión y absorción de azúcar, y los fármacos biguanida, que inhiben la glucomogénesis en el hígado, y similares se usan para el tratamiento de NIDDM (Literatura de no Patente 2). Sin embargo, ninguno de estos fármacos tiene necesariamente efectos adecuados y un número creciente de pacientes presenta complicaciones graves, debido a que la eficacia se atenúa después de un uso prolongado.

En el tratamiento de pacientes con afecciones severas de obesidad, se usan agentes anoréxicos de acción central. Sin embargo, no se han logrado efectos adecuados debido a la duración limitada del uso y la recuperación

25 Ejemplos de agentes terapéuticos para la hipertensión incluyen antagonistas del calcio, que producen vasodilatación, diuréticos, que promueven la excreción de sales,  $\beta$  bloqueantes, que suprimen los nervios simpáticos para reducir la frecuencia cardíaca,  $\alpha$  bloqueadores, que suprimen los nervios simpáticos para producir vasodilatación periférica, inhibidores enzimáticos de la conversión de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina, que inhiben la vasoconstricción por angiotensina, y así sucesivamente. Sin embargo, el control de la presión arterial a primera hora de la mañana, el momento del día en que ocurre el accidente cerebrovascular más comúnmente, es difícil, y las terapias antihipertensivas están lejos de ser adecuadas en la actualidad.

30 Como agentes terapéuticos para la hiperlipidemia, se utilizan inhibidores de la enzima reductora de HMG-CoA, que inhiben la síntesis de colesterol en el hígado, fármacos fibratos, que inhiben la síntesis de triglicéridos en el hígado, resinas de intercambio aniónico, que promueven la excreción de ácido biliar y similares. El objetivo final del tratamiento de la hiperlipidemia es la prevención de enfermedades ateroscleróticas, incluyendo enfermedades de las arterias coronarias e infarto cerebral. Sin embargo, dado que la condición de la aterosclerosis es causada no sólo por hiperlipidemia, sino también por factores de riesgo coexistentes como la hipertensión, la diabetes, la adiposidad y el envejecimiento, es fundamental prestar atención a esos otros factores de riesgo todo el tiempo y se requieren enfoques multidimensionales (Literatura de no Patente 3).

40 Se sabe que el corticoide de los carbohidratos (cortisol en los seres humanos, corticosterona en roedores) tiene varias bioactividades para regular los niveles de azúcar en la sangre, la presión sanguínea y similares. Por ejemplo, se sabe que el carbohidrato corticoide tiene una bioactividad de promover la liberación de aminoácidos de los músculos y la liberación de ácidos grasos y glicerol de los tejidos adiposos en la sangre a través de la expresión de diversas proteínas para promover la gluconeogénesis en el hígado utilizando estos sustratos, que lleva a la promoción del aumento de los niveles de azúcar en la sangre. Además, también se sabe que el carbohidrato corticoide tiene actividades de maduración de células inmaduras de grasa en los tejidos adiposos, conduce a la adiposidad y actúa sobre los receptores de corticoides minerales en los riñones para elevar la presión sanguínea. Los mecanismos para regular la actividad de los corticoides de los carbohidratos implican la regulación de la producción y la secreción de carbohidrato corticoide en la ruta hipotálamo-glándula pituitaria-suprarrenal y el reciclado de los carbohidratos corticoides por 11 $\beta$ -HSD1 en los órganos diana tales como el hígado, tejidos adiposos y los pulmones (Literatura de no Patente 4). Se espera que los inhibidores de 11 $\beta$ -HSD1 previenen la hiperglucemia, la adiposidad, la hiperlipidemia y/o la hipertensión inhibiendo las acciones de los corticoides de los carbohidratos en estos tejidos y exhiben efectos multidimensionales sobre el síndrome metabólico incluyendo estas condiciones en combinación. Estos potenciales están respaldados por informes de adiposidad con grasa visceral, agravación del deterioro de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y presión sanguínea elevada en ratones con 11 $\beta$ -HSD1 específica de tejido adiposo altamente expresada (Literatura de no Patente 5 y Literatura de no Patente 6). La expresión "síndrome metabólico" significa una combinación de síntomas asociados con funciones metabólicas anormales para carbohidratos y lípidos en el organismo. Los criterios de diagnóstico para este síndrome varían con un número de organizaciones internacionales, pero son consistentes en tener dos o más síntomas entre la tolerancia a la tolerancia a la glucosa (o

resistencia a la insulina), adiposidad, hipertensión, hipertrigliceridemia y niveles bajos de colesterol HDL en la sangre. Los ejemplos de otros efectos esperados de los inhibidores de 11 $\beta$ -HSD1 incluyen efectos sobre la aterosclerosis (Literatura de no Patente 8), demencia (Literatura de no Patente 9), osteoporosis (Literatura de no Patente 10) y glaucoma (Literatura de no Patente 11).

- 5 Como compuesto que tiene el efecto de inhibir 11 $\beta$ -HSD1, se describe en la bibliografía de patente 1 un compuesto en el que se condensa un anillo de triazol unido con un grupo biarilo y un anillo de tetrahidrotiazepina. Además, un compuesto en el que un anillo de triazol se une con un grupo cicloalquilo y un anillo de diazepina se condensan como se describe en la Literatura de Patente 2. Además, un compuesto en el que un anillo condensado de un anillo de triazol y un anillo de piridina y un grupo biarilo se unen cada uno al mismo átomo de carbono en un grupo cicloalquilo se describe en la Literatura de Patente 3.

La Literatura de Patente 4 describe 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 que inhibe los derivados de tiazepina para el tratamiento o prevención de diabetes, obesidad, hiperlipidemia, hipertensión o síndrome metabólico.

### Lista de citas

#### Literatura de Patente

- 15 Literatura de Patente 1: documento WO08/078725 (correspondiente a la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º US2010/0004221)  
 Literatura de Patente 2: documento WO06/030805 (correspondiente a la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º US 2007/0259854)  
 Literatura de Patente 3: documento WO09/045753 (correspondiente a la Solicitud de Patente de Estados Unidos  
 20 n.º US 2011/0288051)  
 Literatura de Patente 4: documento JP2010-006707

#### Literatura de no Patente

- Literatura de no patente 1: Nature, vol. 414, pág. 782 (2001)  
 Literatura de no patente 2: The American Journal of Medicine, vol. 108, pág. 23 (2000)  
 25 Literatura de no patente 3: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, vol. 89, pág. 2601 (2004)  
 Literatura de no patente 4: Endocrinology, vol. 142, pág. 1371 (2001)  
 Literatura de no patente 5: Science, vol. 294, pág. 2166 (2001)  
 Literatura de no patente 6: The Journal of Clinical Investigation, vol. 112, pág. 83 (2003)  
 Literatura de no patente 7: The Lancet, vol. 365, pág. 1415 (2005)  
 30 Literatura de no patente 8: The Journal of Experimental Medicine, vol. 202, pág. 517 (2005)  
 Literatura de no patente 9: Proceedings of the National Academy of Sciences, vol. 101, pág. 6734 (2004)  
 Literatura de no patente 10: Bone, vol. 27, pág. 375 (2000)  
 Literatura de no patente 11: Investigative Ophthalmology & Visual Sciences, vol. 42, pág. 2037 (2001)

### Sumario de la invención

#### 35 Problema técnico

Los inventores de la presente invención realizaron diversas investigaciones en compuestos que tenían el efecto de inhibir 11 $\beta$ -HSD1. Como resultado, encontraron que los derivados de tetrahidrotiazepina que tienen una estructura química específica tenían un efecto excelente de inhibición de 11 $\beta$ -HSD1. Además, los presentes inventores encontraron que era útil un medicamento que contenía un derivado de tetrahidrotiazepina o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo. Dado que un derivado de tetrahidrotiazepina o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene el efecto inhibidor descrito anteriormente, el medicamento es útil como inhibidor de 11 $\beta$ -HSD1 o un agente terapéutico y/o profiláctico para diabetes, resistencia a insulina, complicaciones diabéticas, adiposidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertensión, hígado graso, aterosclerosis, demencia, osteoporosis, síndrome de Cushing, glaucoma y/o síndrome metabólico. Además, encontraron que los compuestos de fórmula (I) son útiles en un método para inhibir 11 $\beta$ -HSD1 en un organismo y en un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de diabetes, resistencia a la insulina, complicaciones diabéticas, adiposidad, dislipidemia, hipertensión, hígado graso, aterosclerosis, demencia, osteoporosis, síndrome de Cushing, glaucoma y/o síndrome metabólico (particularmente, un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes tipo 2). La presente invención se llevó a cabo basándose en los hallazgos anteriormente mencionados.

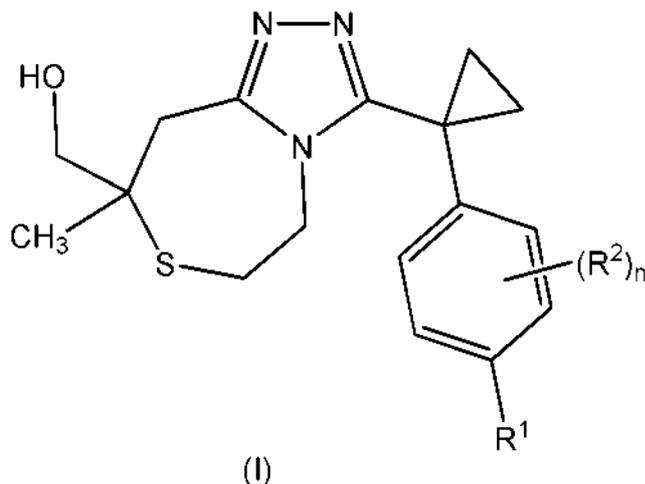
50 Además, encontraron que el compuesto de la presente invención también era excelente en términos de alta seguridad.

Además, encontraron un excelente procedimiento de producción e intermedios de producción para la producción del compuesto de la presente invención.

#### Solución al Problema

La presente invención se refiere a

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

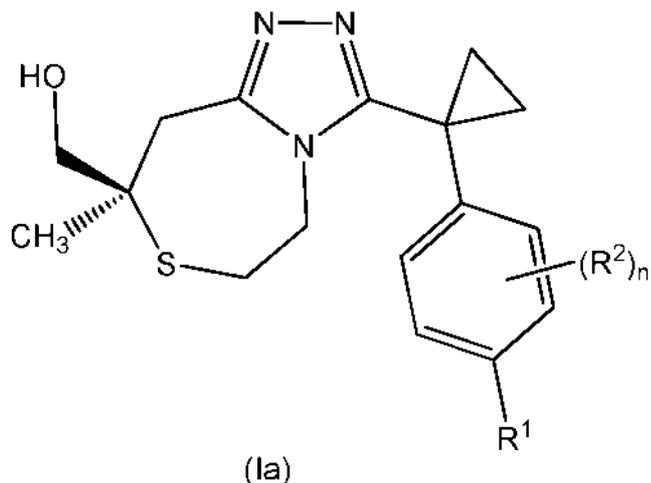
5  $R^1$  representa un grupo heterocíclico seleccionado entre un grupo pirazolilo y un grupo pirimidinilo, grupo heterocíclico que puede estar sustituido con 1 a 4 grupos independientemente seleccionados entre el grupo sustituyente A;

$R^2$  representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ;

$n$  representa 0, 1 o 2; y

10 grupo sustituyente A representa el grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo  $C_{1-6}$ , grupos alquilo  $C_{1-6}$  halogenados, grupos alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo carboxi, grupos carboxialquilo  $C_{2-7}$ , grupos alquilcarbonilo  $C_{2-7}$ , grupos alcoxycarbonilo  $C_{2-7}$ , un grupo ciano, grupos alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , grupos representados por la fórmula  $-C(=O)-NR^3R^4$  ( $R^3$  y  $R^4$  son idénticos o diferentes entre sí y cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o un grupo cicloalquilo  $C_3-C_6$ , o  $R^3$  y  $R^4$  forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros junto con el átomo de nitrógeno unido a él, en el que el anillo heterocíclico, saturado de 4 a 6 miembros puede contener además un átomo de oxígeno), grupos monoalcoxycarbonilo  $C_{2-7}$  y un grupo oxo.

(2) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), representado por la fórmula general (Ia) :



20 (3) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con (1) o (2), en el que el grupo sustituyente A representa grupos alquilo  $C_{1-6}$  o grupos representados por la fórmula  $-C(=O)-NR^3R^4$  ( $R^3$  y  $R^4$  son idénticos o diferentes entre sí y cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o un grupo cicloalquilo  $C_3-C_6$ , o  $R^3$  y  $R^4$  forman un anillo heterocíclico, saturado de 4 a 6 miembros junto con el átomo de nitrógeno unido a él, en el que el anillo heterocíclico, saturado de 4 a 6 miembros puede contener además un átomo de oxígeno).

25 (4) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3), en el que  $n$  representa 0.

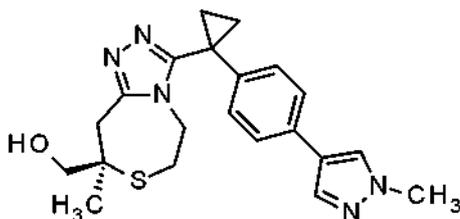
(5) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), que es:

(8-metil-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol,  
 {(8R)-8-metil-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol, o  
 {(8R)-3-{1-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol.

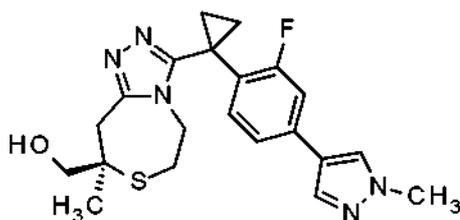
5

(6) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), que es: {(8R)-8-metil-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol representado por la siguiente fórmula:

10

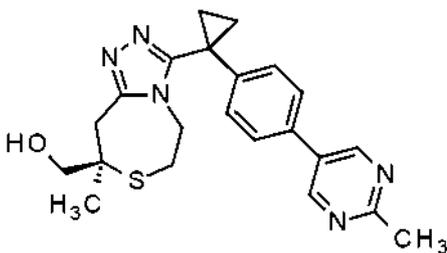


(7) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), que es: {(8R)-3-{1-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol representado por la siguiente fórmula:



15

(8) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), que es: [(8R)-8-metil-3-{1-[4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol representado por la siguiente fórmula:



20

(9) Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (5) a (8).

(10) Un inhibidor de la 11β-hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1 que contiene el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9) como un principio activo.

(11) Una composición farmacéutica que contiene el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con uno cualquiera de (1) a (9) como un principio activo.

25

(12) La composición farmacéutica de acuerdo con (11) para uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de diabetes tipo 2 o mejora de la resistencia a la insulina.

(13) La composición farmacéutica de acuerdo con (11) para uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de dislipidemia o hiperlipidemia.

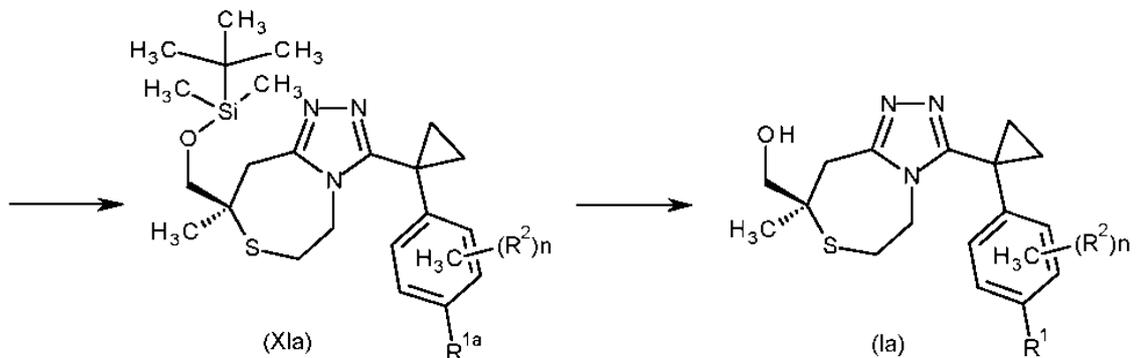
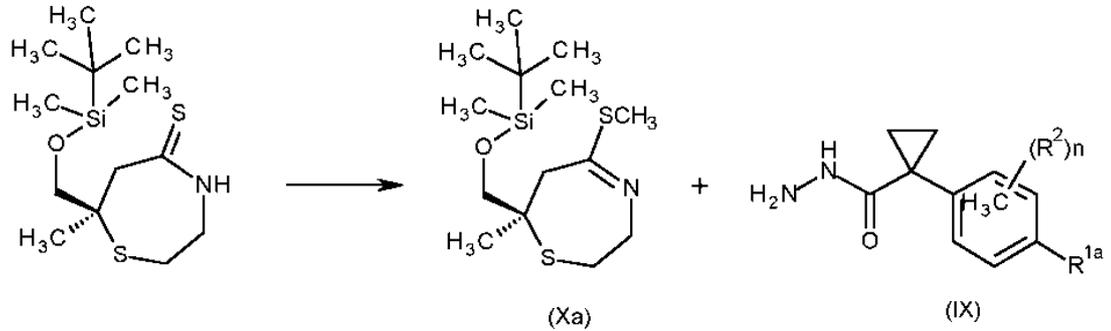
30

(14) La composición farmacéutica de acuerdo con (11) para uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de hipertensión.

(15) La composición farmacéutica de acuerdo con (11) para uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de adiposidad, hígado graso, aterosclerosis, osteoporosis o glaucoma.

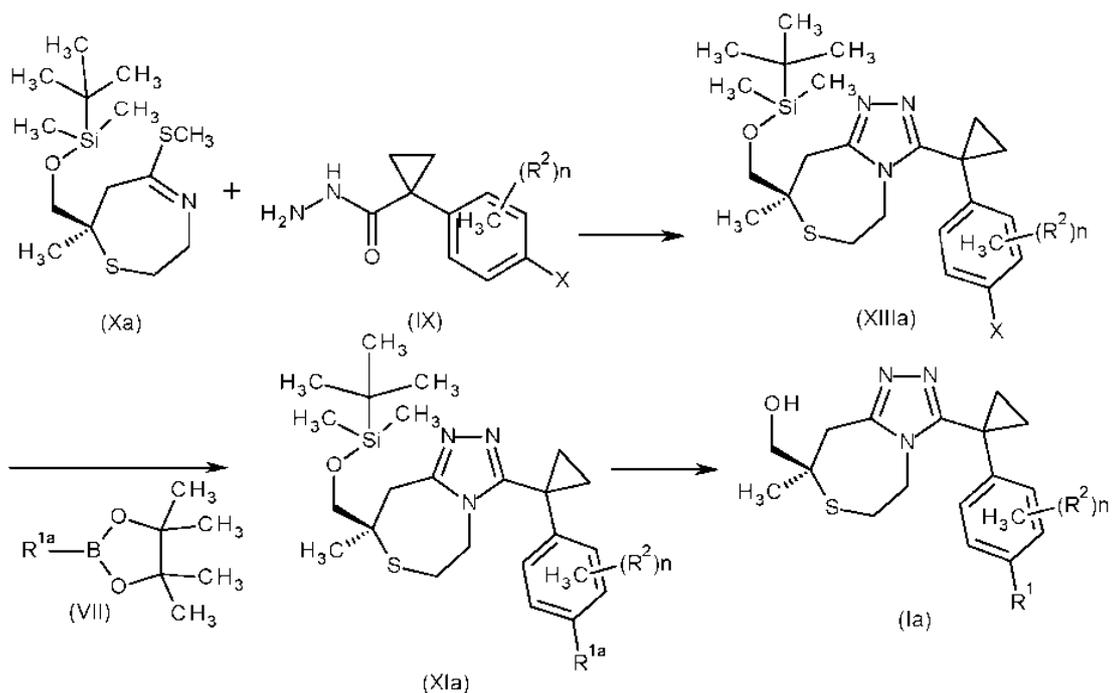
(16) Use del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9) para la producción de una composición farmacéutica.

También se desvela en el presente documento (25-2), un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula general (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprenden las siguientes etapas en las que (7R)-7-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-7-metil-1,4-tiazepano-5-tiona es un material de partida y (7R)-7-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-7-metil-5-metiltio-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-tiazepina es un intermedio:



5 en la que  $R^{1a}$  representa el mismo grupo como los definidos para  $R^1$ , excepto que un grupo amino, un grupo hidroxilo, y/o un grupo carboxi incluido en el grupo  $R^1$  como un sustituyente es un grupo amino, un grupo hidroxilo, y/o un grupo carboxi que puede protegerse,  $R^2$  representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , y n representa 0, 1 o 2,

10 (25-3) También se desvela en el presente documento un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula general (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las siguientes etapas usando (7R)-7-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-7-metil-5-metiltio-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-tiazepina:



en la que R<sup>1a</sup> representa el mismo grupo como los definidos para R<sup>1</sup>, excepto que un grupo amino, un grupo hidroxilo, y/o un grupo carboxi incluido en el grupo R<sup>1</sup> como un sustituyente es un grupo amino, un grupo hidroxilo, y/o un grupo carboxi que puede protegerse, R<sup>2</sup> representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, y n representa 0, 1 o 2,

5 (25-4) También se desvela en el presente documento el procedimiento de producción de acuerdo con (25-2) anterior, en el que (7R)-7-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-7-metil-5-metil-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-tiazepina producida con (7R)-7-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-7-metil-1,4-tiazepano-5-tiona y un agente de alquilación se usa como un material de partida,

10 (25-5) También se desvela en el presente documento (7R)-7-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-7-metil-1,4-tiazepano-5-tiona que es un intermedio del procedimiento de producción de acuerdo con (25-2) o (25-4) anterior, y (25-6) También se desvela en el presente documento (7R)-7-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-7-metil-5-metil-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-tiazepina que es un intermedio del procedimiento de producción de acuerdo con (25-2), (25-3) o (25-4) anterior.

15 En la presente invención, "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferentemente un átomo de flúor.

En la presente invención, "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo s-butilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo, un grupo 4-metilpentilo, 20 un grupo 3-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo y un grupo 1,2-dimetilbutilo. Se prefiere los grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 4 carbonos (grupo alquilo C<sub>1-4</sub>), son más preferidos un grupo metilo y un grupo etilo (grupos alquilo C<sub>1-C2</sub>) y un grupo metilo es aún más preferido.

25 En la presente invención, "grupo alquilo C<sub>1-C6</sub> halogenado" significa un grupo en el que de 1 a 5 de los "átomos de halógeno" anteriormente mencionados que son idénticos o diferentes cada uno del otro, se unen al "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" anteriormente mencionado. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo dibromometilo, un grupo fluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 2-cloroetilo y un grupo 2-fluoroetilo. Se prefieren los grupos en los que de 1 a 5 de los "átomos de halógeno" anteriormente mencionados, que son idénticos o diferentes cada uno del otro, se unen al "grupo alquilo C<sub>1-4</sub>" anteriormente mencionado (grupos alquilo C<sub>1-C4</sub> halogenados), son más preferidos los grupos en los que de 1 a 5 de los "átomos de halógeno" que son idénticos o diferentes cada uno del otro se unen al "grupo alquilo C<sub>1-2</sub>" anteriormente mencionado (grupos alquilo C<sub>1-C2</sub> halogenados) y es aún más preferido un grupo trifluorometilo.

35 En la presente invención, "grupo alcoxi C<sub>1-C6</sub>" significa un grupo en el que el "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" anteriormente mencionado se une a un átomo de oxígeno, específicamente a un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo s-butoxi, un grupo t-butoxi, un grupo pentoxi, un grupo 2-metilbutoxi, un grupo 3-etilpropoxi, un grupo neopentoxi, un grupo hexiloxi y un grupo 2,3-dimetilbutoxi. Se prefieren los grupos alquilo lineal o ramificados que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (grupos alcoxi C<sub>1-C4</sub>), son más preferidos un grupo metoxi y un grupo etoxi (grupos alcoxi C<sub>1-C2</sub>), y es aún más preferido un grupo metoxi.

40 En la presente invención, "grupo carboxialquilo C<sub>2-C7</sub>" significa un grupo en el que un grupo carboxi se une al "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" anteriormente mencionado. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo carboximetilo, un grupo 2-carboxietilo, un grupo 1-carboxietilo y un grupo 3-carboxipropilo. Se prefieren los grupos en los que un grupo carboxi se une al "grupo carboxialquilo C<sub>1-C2</sub>" anteriormente mencionado (grupos carboxialquilo C<sub>2-C3</sub>) y es más preferido un grupo carboximetilo.

45 En la presente invención, "grupo alquilcarbonilo C<sub>2-C7</sub>" significa un grupo en el que uno del "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" anteriormente mencionado se une a un grupo carbonilo. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo pentanoilo, un grupo pivaloilo y un grupo valerilo. Se prefieren los grupos en los que uno de los "grupo alquilo C<sub>1-4</sub>" anteriormente mencionados, se unen a un grupo carbonilo (grupos alquilcarbonilo C<sub>2-C5</sub>), son más preferidos un grupo acetilo y un grupo propionilo (grupos alquilcarbonilo C<sub>2-C3</sub>) y un grupo acetilo es aún más preferido.

50 En la presente invención, "grupo alcoxycarbonilo C<sub>2-C7</sub>" significa un grupo en el que uno del "grupo alcoxi C<sub>1-C6</sub>" anteriormente mencionado se une a un grupo carbonilo. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo metoxycarbonilo, un etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, un grupo isopropoxycarbonilo, un grupo butoxycarbonilo, un grupo isobutoxycarbonilo, un grupo s-butoxycarbonilo y un grupo t-butoxycarbonilo. Se prefieren los grupos en los que uno del "grupo alcoxi C<sub>1-C4</sub>" anteriormente mencionado se une a un grupo carbonilo (grupos alcoxycarbonilo C<sub>2-C5</sub>), son más preferidos un grupo metoxycarbonilo y un grupo etoxycarbonilo (grupos alcoxycarbonilo C<sub>2-C3</sub>) y es aún más preferido un grupo metoxycarbonilo.

En la presente invención, "grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa un grupo en el que uno del "grupo alquilo C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>" anteriormente mencionado se une a un grupo sulfonilo, específicamente un grupo alquilsulfonilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo butilsulfonilo, un grupo isobutilsulfonilo, un grupo s-butilsulfonilo y un grupo pentilsulfonilo. Se prefieren los grupos alquilsulfonilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (grupos alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), son más preferidos un grupo metilsulfonilo y un grupo etilsulfonilo (grupos alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) y es aún más preferido un grupo metilsulfonilo.

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

En la presente invención, "grupo representado por la fórmula -C(=O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son idénticos o diferentes entre sí y cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros junto con el átomo de nitrógeno unido a él, en el que el anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros puede contener además un átomo de oxígeno)" significa un "grupo representado por la fórmula -C(=O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (R<sup>3</sup> y son idénticos o diferentes entre sí y cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>, o un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" o un "grupo representado por la fórmula -C(=O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros junto con el átomo de nitrógeno unido a él, en el que el anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros puede contener además un átomo de oxígeno)".

El "grupo representado por la fórmula -C(=O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son idénticos o diferentes entre sí y cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" significa un grupo carbamoilo, un grupo "monoalquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (grupo en el que un grupo amino unido con un "grupo alquilo C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>" anteriormente mencionado se une a un grupo carbonilo)", un "grupo monocicloalquilaminocarbonilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> (grupo en el que un grupo amino unido con un "grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" anteriormente mencionado se une a un grupo carbonilo)", un "grupo di-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo (grupo en el que un grupo amino unido con dos de los "grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" anteriormente mencionados que son idénticos o diferentes cada uno del otro se une a un grupo carbonilo)", un grupo "di-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo (grupo en el que un grupo amino unido con dos de los "grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" anteriormente mencionados que son idénticos o diferentes cada uno del otro se une a un grupo carbonilo)", o un "grupo N-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-N-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo (grupo en el que un grupo amino unido con el "grupo alquilo C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>" anteriormente mencionado y el "grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" anteriormente mencionado se une a un grupo carbonilo)". Ejemplos de los mismos incluyen un grupo carbamoilo, un grupo metilaminocarbonilo, un grupo etilaminocarbonilo, un grupo propilaminocarbonilo, un grupo ciclopropilaminocarbonilo, un grupo ciclobutilaminocarbonilo, un grupo dimetilaminocarbonilo, un grupo dietilaminocarbonilo, un grupo dipropilaminocarbonilo, un grupo N-etil-N-metilaminocarbonilo, un grupo N-metil-N-propilaminocarbonilo, un grupo diciticlopropilaminocarbonilo, un grupo diciticlobutilaminocarbonilo, un grupo N-ciclobutil-N-ciclopropilaminocarbonilo, un grupo N-ciclo-propil-N-metilaminocarbonilo y un grupo N-ciclopropil-N-etilaminocarbonilo. Se prefieren un grupo carbamoilo, un grupo metilaminocarbonilo, un grupo etilaminocarbonilo, un grupo ciclopropilaminocarbonilo, un grupo dimetilaminocarbonilo y un grupo N-etil-N-metilaminocarbonilo y es más preferido un grupo dimetilaminocarbonilo.

Ejemplos del "grupo representado por la fórmula -C(=O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros junto con el átomo de nitrógeno unido a él, en el que el anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros puede contener además un átomo de oxígeno)" incluyen un grupo (1-azetidil)carbonilo, un grupo (1-pirrolidinil)carbonilo, un grupo (1-piperidil)carbonilo y un grupo (4-morfolinil)carbonilo. Se prefieren un grupo (1-pirrolidinil)carbonilo, un grupo (1-piperidil)carbonilo y un grupo (4-morfolinil)carbonilo.

En la presente invención, "grupo monoalcoxicarbonilamino C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>" significa un grupo en el que un grupo carbonilo unido con un "grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" anteriormente mencionado se une a un grupo amino. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo metoxicarbonilamino, un grupo etoxicarbonilamino, un grupo propoxicarbonilamino, un grupo isopropoxicarbonilamino y un grupo butoxicarbonilamino. Se prefieren un grupo metoxicarbonilamino grupo y un grupo etoxicarbonilamino (grupos alcoxicarbonilamino) y es más preferido un grupo metoxicarbonilamino.

En la presente invención, "anillo heterocíclico" significa un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que incluye de 1 a 3 átomos de azufre, átomos de oxígeno o/y átomos de nitrógeno y además puede incluir 1 o 2 átomos de nitrógeno, en los que el átomo de azufre puede unirse a 2 átomos de oxígeno. Ejemplos de los mismos incluyen "anillos heterocíclicos aromáticos" tales como un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirroloilo, un grupo azepinilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, un grupo 1,3,4-tiadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piranilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, y un grupo pirazinilo y "anillos heterocíclicos, saturados, parcial o completamente reducidos" tales como un tetrahidropiranilo, un grupo tetrahidrotienilo, un grupo morfolinilo, tiomorfolinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo pirrolinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo oxazolinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo isoxazolidinilo, un grupo tiazolinilo, un grupo tiazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo dioxolanilo, dioxanilo, y un grupo 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina. El anillo heterocíclico anteriormente mencionado puede condensarse con otro grupo cíclico, tal como un anillo de benceno ("anillo heterocíclico bicíclico condensado"), y los ejemplos de los mismos incluyen un benzotienilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo isobenzofuranilo, un grupo

5 1,3-dihidroisobenzofuranilo, un grupo quinolilo, un grupo 1,3-benzodioxolanilo, un grupo 1,4-benzodioxanilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo y un grupo indolinilo. Se prefieren los grupos heterocíclicos de 5 o 6 miembros, son más preferidos un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo y un grupo tiazolilo, son aún más preferidos un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo oxazolilo y un grupo pirazolilo, y son particularmente preferidos un 2-piridilo, un grupo 3-piridilo, un grupo 2-pirimidinilo y un grupo 4-pirazolilo.

10 En la presente invención, "grupo fenilo que puede sustituirse con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados entre el grupo sustituyente A" significa un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados entre el grupo sustituyente A. Se prefiere un grupo fenilo que puede sustituirse con un (el grupo es un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo dimetilaminocarbonilo), son más preferidos un grupo 4-dimetilaminocarbonilfenilo y un grupo 3-dimetilaminocarbonilfenilo y es aún más preferido un grupo 4-dimetilaminocarbonilfenilo.

15 En la presente invención, "grupo heterocíclico que puede sustituirse con 1 a 4 grupos independientemente seleccionados entre el grupo sustituyente A" significa un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido con 1 a 4 grupos independientemente seleccionados entre el grupo sustituyente A. Se prefiere un grupo 2-pirimidinilo, o un grupo 4-pirazolilo que puede sustituirse con un grupo (el grupo es un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo dimetilaminocarbonilo), son más preferidos un grupo 2-pirimidinilo, un grupo 5-metil-2-pirimidinilo, un grupo 4-pirazolilo, un grupo 1-metil-4-pirazolilo y un grupo 1-etil-4-pirazolilo, y son más preferidas un grupo 5-metil-2-pirimidinilo grupo, un grupo 4-pirazolilo y es aún más preferido un grupo 1-metil-4-pirazolilo.

20 En la presente invención, la fórmula general (I) es preferentemente la fórmula general (Ia).

25 En la presente invención, R<sup>1</sup> representa preferentemente un grupo 2-pirimidinilo, o un grupo 4-pirazolilo que puede sustituirse con un grupo (el grupo es un grupo metilo o un grupo dimetilaminocarbonilo), más preferentemente un grupo 2-pirimidinilo, un grupo 5-metil-2-pirimidinilo, un grupo 4-pirazolilo, un grupo 1-metil-4-pirazolilo o un grupo 1-etil-4-pirazolilo, aún más preferentemente un grupo 5-metil-2-pirimidinilo, un grupo 4-pirazolilo o un grupo 1-metil-4-pirazolilo.

En la presente invención, R<sup>2</sup> representa preferentemente un átomo de halógeno, más preferentemente un átomo de flúor.

En la presente invención, n representa preferentemente 0 o 1.

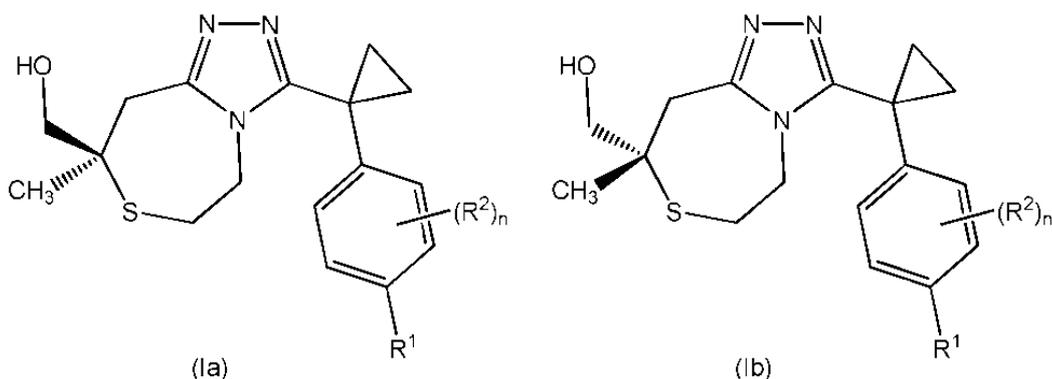
30 En la presente invención, grupo sustituyente A representa preferentemente el grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> halogenados, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo carboxi, un grupo ciano, grupos representados por la fórmula -C(=O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son idénticos o diferentes entre sí y cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros junto con el átomo de nitrógeno unido a él, en el que el anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros puede contener además un átomo de oxígeno) y un grupo oxo.

35 El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluye todos los isómeros (isómero ceto-enol, diastereómero, isómero óptico, isómero rotacional, etc.).

40 El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene diversos isómeros porque existen átomos de carbono asimétricos en la molécula. En el compuesto de la presente invención, estos isómeros y mezclas de estos isómeros se representan por una fórmula individual, que es la fórmula general (I). Por lo tanto, la presente invención también incluye todos estos isómeros y mezclas de estos isómeros en proporciones arbitrarias.

Los estereoisómeros anteriormente mencionados pueden obtenerse aislando el compuesto sintetizado de la presente invención mediante una resolución óptica habitual o un procedimiento de aislamiento según se desee.

45 El compuesto representado por la fórmula general (Ia) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es más preferido que un compuesto representado por la fórmula general (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede contener isótopos de uno o más átomos que constituyen tal compuesto en una proporción no natural. Ejemplos del isótopo incluyen deuterio ( $^2\text{H}$ ), tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo 125 ( $^{125}\text{I}$ ) y carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Además, el compuesto puede radiomarcarse con un radioisótopo, por ejemplo, tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo 125 ( $^{125}\text{I}$ ) o carbono 14 ( $^{14}\text{C}$ ). Tal compuesto radiomarcado es útil como agente terapéutico o profiláctico, un reactivo de investigación, por ejemplo un reactivo de ensayo y un agente de diagnóstico, por ejemplo un agente de diagnóstico por imágenes *in vivo*. Todas las variantes isotópicas del compuesto de la presente invención caen dentro del ámbito de la presente invención, independientemente de que sean radiactivas o no.

"Sal farmacológicamente aceptable del mismo" se refiere a una sal que puede usarse como un medicamento sin toxicidad significativa. El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o su sal farmacológicamente aceptable puede formar una sal reaccionando con un ácido cuando tiene un grupo básico o haciendo reaccionar con una base cuando tiene un grupo ácido.

Ejemplos de sales de un grupo básico incluyen sales de ácido inorgánico, que incluyen hidroháluros, tales como fluorohidratos, clorhidratos, bromhidratos y yodhidratos, nitratos, percloratos, sulfatos y fosfatos; sales de ácido orgánico, que incluyen sales de ácido alquilsulfónico, tales como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos y etanosulfonatos, sales de ácido arilsulfónico, tales como bencenosulfonatos y p-toluenosulfonatos, acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, ascorbatos, tartaratos, oxalatos y maleatos; y sales de aminoácido, tales como sales de glicina, sales de lisina, sales de arginina, sales de ornitina, sales de ácido glutámico y sales de ácido aspártico.

Mientras, ejemplos de sales de un grupo ácido incluyen sales metálicas que incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, sales de potasio y sales de litio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y sales de magnesio, sales de aluminio y sales de hierro; y sales de amina que incluyen sales inorgánicas, tales como sales de amoníaco y sales orgánicas, tales como sales de t-octilamina, sales de dibencilamina, sales de morfolina, sales de glucosamina, sales de éster alquílico de fenilglicina, sales de etilenodiamina, sales de N-metilglucamina, sales de guanidina, sales de dietilamina, sales de trietilamina, sales de dicitlohexilamina, sales de N,N'-dibenciletilendiamina, sales de cloroprocaina, sales de procaina, sales de dietanol amina, sales de N-bencilfenetilamina, sales de piperazina, sales de tetrametilamonio y sales de tris(hidroximetil)aminometano; y sales de aminoácido, tales como sales de glicina, sales de lisina, sales de arginina, sales de ornitina, sales de ácido glutámico y sales de ácido aspártico.

Cuando el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se deja en la atmósfera o se recristaliza, puede formarse un hidrato debido a la absorción de la humedad o la unión del agua adsorbida. Tales hidratos también caen dentro de las sales de la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene la fórmula general (I) de la presente invención puede absorber otros disolventes específicos para formar solvatos, y tales solvatos también caen dentro de las sales de la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es preferentemente el compuesto representado por la fórmula general (Ia) de la presente invención.

En la presente invención, "síndrome metabólico" significa una afección en la que el riesgo de enfermedad arterial coronaria aumenta significativamente mediante la combinación de una pluralidad de factores de riesgo coronario basados en la resistencia a la insulina (hiperlipidemia, diabetes, adiposidad, hipertensión, etc.) (Diabetes, Obesity and Metabolism, 9, 2007, 246-258, Journal of the American Medical Association, 285: 2486-2497 (2001) y Diabet. Med., 15: 539-553 (1998)).

**Efectos ventajosos de la invención**

El derivado novedoso de tetrahidrotiazepina representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un efecto excelente de inhibición de  $11\beta$ -HSD1 y es útil como un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de una enfermedad en una homeotérmica (preferentemente un mamífero que incluye un ser humano) seleccionada entre el grupo constituido por las siguientes enfermedades: diabetes, resistencia a la insulina, complicaciones diabéticas, adiposidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertensión, hígado graso, síndrome metabólico, aterosclerosis, demencia, osteoporosis, síndrome de Cushing y glaucoma. Preferentemente, el derivado de tetrahidrotiazepina o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede usarse como un medicamento para el tratamiento terapéutico de las enfermedades antes mencionadas

**Descripción de las realizaciones**

El compuesto que tiene la fórmula general (I) de la presente invención puede producirse mediante los Procedimientos A a C descritos a continuación.

Los disolventes usados para las reacciones en cada etapa de los siguientes Procedimientos A a C no están particularmente limitados, siempre que no inhiban la reacción y disuelvan un material de partida hasta un grado predeterminado y se seleccionan entre el siguiente grupo disolvente, por ejemplo. El grupo disolvente incluye hidrocarburos, tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo, ligroína y ciclohexano; amidas, tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidinona y triamida del ácido and hexametilsulfónico; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, dietilenglicol dimetil éter, ciclopentil metil éter; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, t-butanol, alcoholes de isoamilo, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol y metil cellosolve; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; sulfonas, tal como sulfolano; nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo e isobutironitrilo; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; cetonas, tales como acetona, metil etil cetona, 4-metil-2-pentanona, metil isobutil cetona, isoforona y ciclohexanona; compuestos de nitrógeno, tales como nitroetano y nitrobeneno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, diclorobenceno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido butírico y ácido trifluoroacético; aminas, tales como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dicitclohexilamina, N-metil-piperidina, piridina, 2,6-lutidina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di(t-butil)-4-metil-piridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y piperidina; agua; y disolventes mezclas de los mismos.

Ejemplos de bases usadas para las reacciones en cada etapa de los siguientes Procedimientos A a C incluyen carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de litio y carbonato de cesio; acetatos de metal alcalino, tales como acetato sódico, acetato potásico, acetato de litio y acetato de cesio; hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico e hidrogenocarbonato de litio; hidruros de metal alcalino, tales como hidruro de litio, hidruro sódico e hidruro potásico; hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio; fluoruros de metal alcalinos, tales como fluoruro sódico y fluoruro potásico; alcóxidos de metal alcalinos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, t-butóxido sódico y t-butóxido potásico; trialquilsilóxido de metal alcalino, tales como trimetilsilóxido sódico, trimetilsilóxido potásico y trimetilsilóxido de litio; bases orgánicas, tales como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dicitclohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di(t-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); bases de metal orgánicas, tales como diisopropil amida y bis(trimetilsilil)amida de litio; y aminoácidos tales como prolina.

Ejemplos de agentes de condensación usados para las reacciones en cada etapa de los siguientes Procedimientos A a C incluyen hexafluorofosfato de *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), anhidrato cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P), dicitclohexilcarbodiimida (DCCD), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC, WSCIHCl, o EDCI), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC), n-hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM), cloroformiato de isobutilo (IBCF), 1,1'-carbonil bis-1H-imidazol (CDI), fosforocianidato de dietilo (DEPC), fosforazidato de difenilo (DPPA), N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-5-norbornen-2,3-dicarboxiimide y disulfuro de dipiridilo. Si fuese necesario, pueden usarse conjuntamente 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBtH<sub>2</sub>O).

Ejemplos de catalizadores de paladio usados para las reacciones en cada etapa de los siguientes Procedimientos A a C incluyen catalizadores de paladio con valencia cero o divalentes, tales como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), paladio sobre carbono activo, acetato de paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), paladio negro, bromuro de paladio (II), cloruro de paladio (II), yoduro de paladio (II), cianuro de paladio (II), nitrato de paladio (II), óxido de paladio (II), sulfato de paladio (II), diclorobis(acetonitrilo)paladio (II), diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), dicloro(1,5-ciclooctadiene)paladio (II), acetil acetona paladio (II), sulfuro de paladio (II), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), tetrafluoroborato de

*tetraquis(acetonitrilo)paladio (II)* y dímero cloruro de arilo paladio.

5 Ejemplos de los ácidos usados para las reacciones en cada etapa de los siguientes Procedimientos A a C incluyen haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno gaseoso y bromuro de hidrógeno gaseoso; ácidos minerales, tales como ácido sulfúrico, ácido bromhídrico y ácido clorhídrico; ácido sulfónicos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS), ácido alcanforsulfónico y ácido trifluorometanosulfónico; ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, ácido fórmico y ácido trifluoroacético; ácidos de Lewis, tales como cloruro de aluminio, cloruro de cinc, yoduro de cinc, tetracloruro de estaño, tricloruro de titanio, trifluoruro de boro y tribromuro de boro; sulfato de metilo; y resinas de intercambio iónico ácidas.

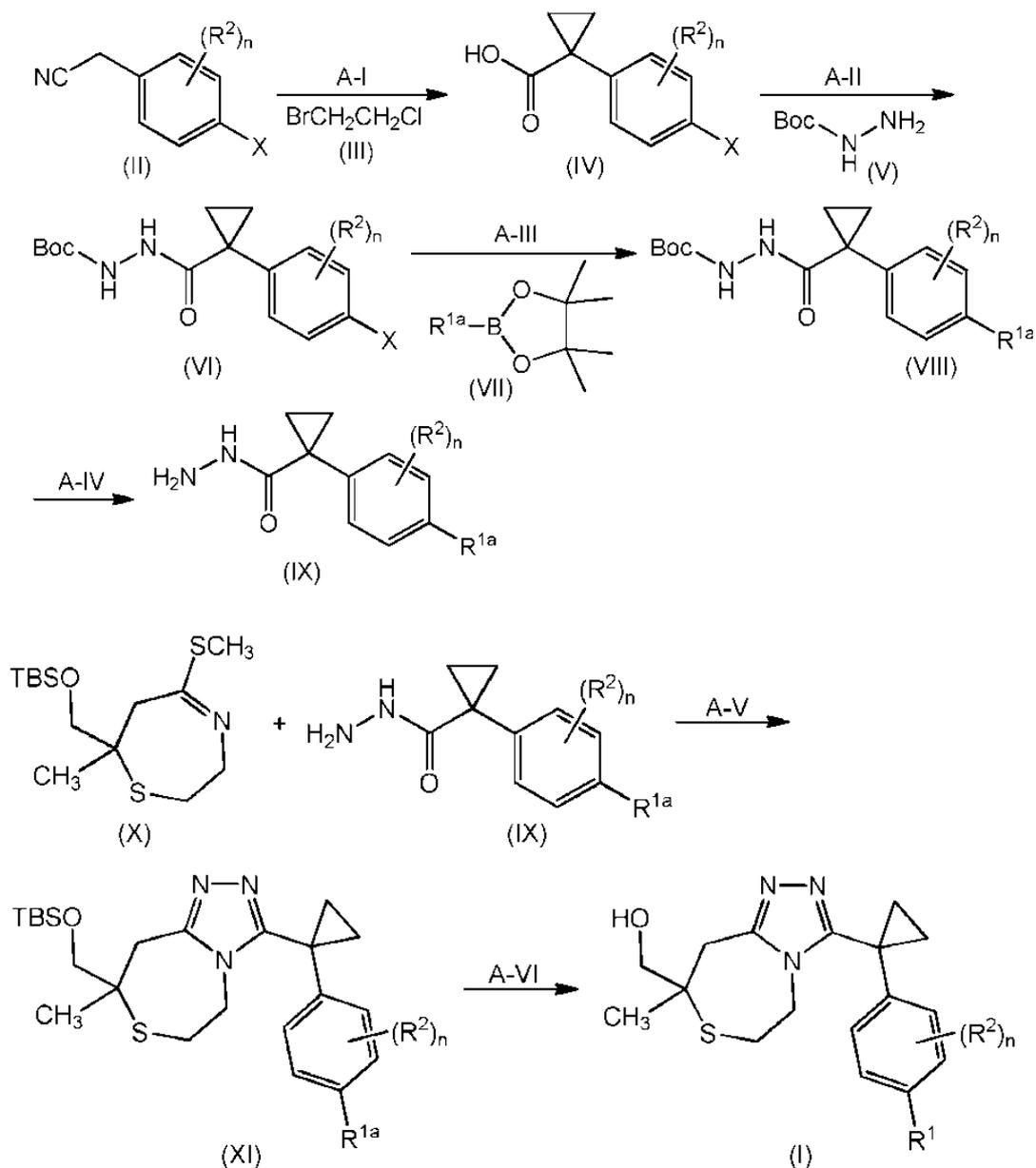
10 En las reacciones en cada etapa de los siguientes Procedimientos A a C, la temperatura de reacción varía dependiendo de disolventes, materiales de partida, reactivos y similares, y el tiempo de reacción varía dependiendo de disolventes, materiales de partida, reactivos, temperatura de reacción y similares.

15 En las reacciones en cada etapa de los siguientes Procedimientos A a C, después de completarse la reacción, cada compuesto diana se recoge de la mezcla de reacción de acuerdo con un método usual. Por ejemplo, se obtiene un compuesto objetivo neutralizando adecuadamente la mezcla de reacción o eliminando la materia insoluble, si existe, por filtración, añadiendo después disolventes orgánicos que no se mezclan entre sí, tales como agua y acetato de etilo, para aislar una capa orgánica que contiene un compuesto diana, que lava de la capa orgánica con agua o similar, que seca con sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro, o similares, que filtra y después que evapora los disolventes. Si es necesario, el compuesto diana resultante puede aislarse y purificarse por un procedimiento usual, por ejemplo, usando adecuadamente procedimientos comunes para el aislamiento y purificación de un compuesto orgánico, tales como recristalización y reprecipitación, en combinación, aplicación de cromatografía y elución con un eluyente apropiado. Un compuesto diana que es insoluble en el disolvente puede purificarse lavando el producto bruto de un sólido resultante con un disolvente. Además, el compuesto diana en cada etapa puede usarse tal cual en la reacción subsiguiente sin purificarse.

25 En las reacciones en cada etapa de los siguientes Procedimientos A a C, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y n tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente. R<sup>1a</sup> representa el mismo grupo que los definidos para R<sup>1</sup>, excepto que un grupo amino, un grupo hidroxilo y/o un grupo carboxi incluido en el grupo R<sup>1</sup> como sustituyente es un grupo amino, un grupo hidroxilo y/o un grupo carboxi que pueden protegerse. X representa un átomo de halógeno (preferentemente un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, más preferentemente un átomo de bromo). Y representa un átomo de halógeno (preferentemente un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, más preferentemente un átomo de cloro o un átomo de yodo). TBS representa un grupo butildimetilsililo terciario, y Boc representa un grupo butoxicarbonilo terciario.

30 El Procedimiento A es un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula general (I).

(Procedimiento A)



Etapa A-I

5 Esta etapa es una etapa para producir un compuesto representado por la fórmula general (IV) y consiste en las etapas (i) y (ii).

(i) Esta etapa implica la reacción de un compuesto representado por la fórmula general (II) con un compuesto (III) en presencia de una base y un catalizador de transferencia de fase en un disolvente.

El compuesto representado por la fórmula general (II) es un compuesto conocido o se produce fácilmente por un procedimiento conocido usando un compuesto conocido como un material de partida o un procedimiento similar.

10 El disolvente usado en esta etapa es preferentemente agua.

La base usada en esta etapa es preferentemente un hidróxido de metal alcalino, más preferentemente hidróxido sódico o hidróxido potásico.

15 El catalizador de transferencia de fase usado en esta etapa es preferentemente una sal de tetrabutilamonio, una sal de trioctilmetilamonio, una sal de benciltrietilamonio o una sal de bencildimetiloctadecilamonio, más preferentemente cloruro de benciltrietilamonio.

La temperatura de reacción en esta etapa es usualmente de  $10\text{ }^\circ\text{C}$  a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , preferentemente de  $25\text{ }^\circ\text{C}$  a  $80\text{ }^\circ\text{C}$ .

El tiempo de reacción en esta etapa es usualmente 0,1 h a 48 h, preferentemente de 0,5 h a 24 h.

(ii) Esta etapa implica calentamiento, en un disolvente, de la mezcla de reacción obtenida en la etapa (i) anteriormente mencionada.

## ES 2 617 215 T3

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente un alcohol, más preferentemente etanol.

La temperatura de reacción en esta etapa es usualmente de 10 °C a 80 °C, preferentemente de 50 °C a 80 °C.

El tiempo de reacción en esta etapa es usualmente de 1 h a 48 h, preferentemente de 5 h a 24 h.

### Etapa A-II

- 5 Esta etapa es una etapa para producir un compuesto representado por la fórmula general (VI).

Esta etapa implica la reacción de un compuesto representado por la fórmula general (IV) con el compuesto (V) en presencia de un agente de condensación y en presencia o ausencia de (preferentemente en presencia de) una base en un disolvente.

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente una amida, más preferentemente N,N-dimetilformamida.

- 10 El agente de condensación usado en esta etapa es preferentemente WSC. Si fuese necesario, puede usarse conjuntamente con HOBt o HOBTH<sub>2</sub>O. Preferentemente, se usa conjuntamente con HOBt.

La base usada en esta etapa es preferentemente una base orgánica, más preferentemente trietilamina.

La temperatura de reacción en esta etapa es usualmente de -20 °C a 60 °C, preferentemente de 0 °C a 30 °C.

El tiempo de reacción en esta etapa es usualmente de 0,5 h a 72 h, preferentemente de 1 h a 24 h.

- 15 Etapa A-III

Esta etapa es una etapa para producir un compuesto representado por la fórmula general (VIII).

Esta etapa implica la reacción de un compuesto representado por la fórmula general (VI) con un compuesto representado por la fórmula general (VII) en presencia de un catalizador de paladio y una base inorgánica en un disolvente.

- 20 El compuesto representado por la fórmula general (VII) usado en esta etapa es un compuesto conocido o se produce fácilmente por un procedimiento conocido usando un compuesto conocido como un material de partida o un procedimiento similar.

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente un éter, más preferentemente dimetoxietano.

- 25 El catalizador usado en esta etapa es preferentemente un catalizador de paladio de valencia cero, más preferentemente *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio.

La base inorgánica usada en esta etapa es preferentemente un carbonato de metal alcalino, más preferentemente carbonato potásico.

La temperatura de reacción en esta etapa es usualmente de 25 °C a 130 °C, preferentemente de 60 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción en esta etapa es usualmente de 0,5 h a 72 h, preferentemente de 1 h a 24 h.

- 30 Etapa A-IV

Esta etapa es una etapa para producir un compuesto representado por la fórmula general (IX).

Esta etapa implica la reacción de un compuesto representado por la fórmula general (VIII) con un ácido en un disolvente.

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente un alcohol, más preferentemente metanol.

- 35 El ácido usado en esta etapa es preferentemente un ácido mineral, más preferentemente ácido clorhídrico, aún más preferentemente una solución de ácido clorhídrico en dioxano.

La temperatura de reacción en esta etapa es usualmente de -20 °C a 60 °C, preferentemente de 0 °C a 40 °C.

El tiempo de reacción en esta etapa es usualmente de 0,1 h a 48 h, preferentemente de 0,5 h a 24 h.

### Etapa A-V

- 40 Esta etapa es una etapa para producir un compuesto representado por la fórmula general (XI).

Esta etapa implica la reacción del compuesto (X) (documento WO2008/078725) con un compuesto representado por la fórmula general (IX) en un disolvente.

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente un alcohol, más preferentemente n-butanol o t-butanol.

La temperatura de reacción en esta etapa es usualmente de 20 °C a 200 °C, preferentemente de 100 °C a o 120 °C.

El tiempo de reacción en esta etapa es usualmente de 0,5 h a 24 h, preferentemente de 1 h a 12 h.

Etapa A-VI

- 5 Esta etapa es una etapa para producir un compuesto representado por la fórmula general (I).

Esta etapa implica la reacción de un compuesto representado por la fórmula general (XI) con un ácido en un disolvente y la posterior retirada de un grupo protector de un grupo amino, un grupo hidroxilo y/o un grupo carboxi en R<sup>1a</sup> según se desee.

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente un alcohol, más preferentemente metanol.

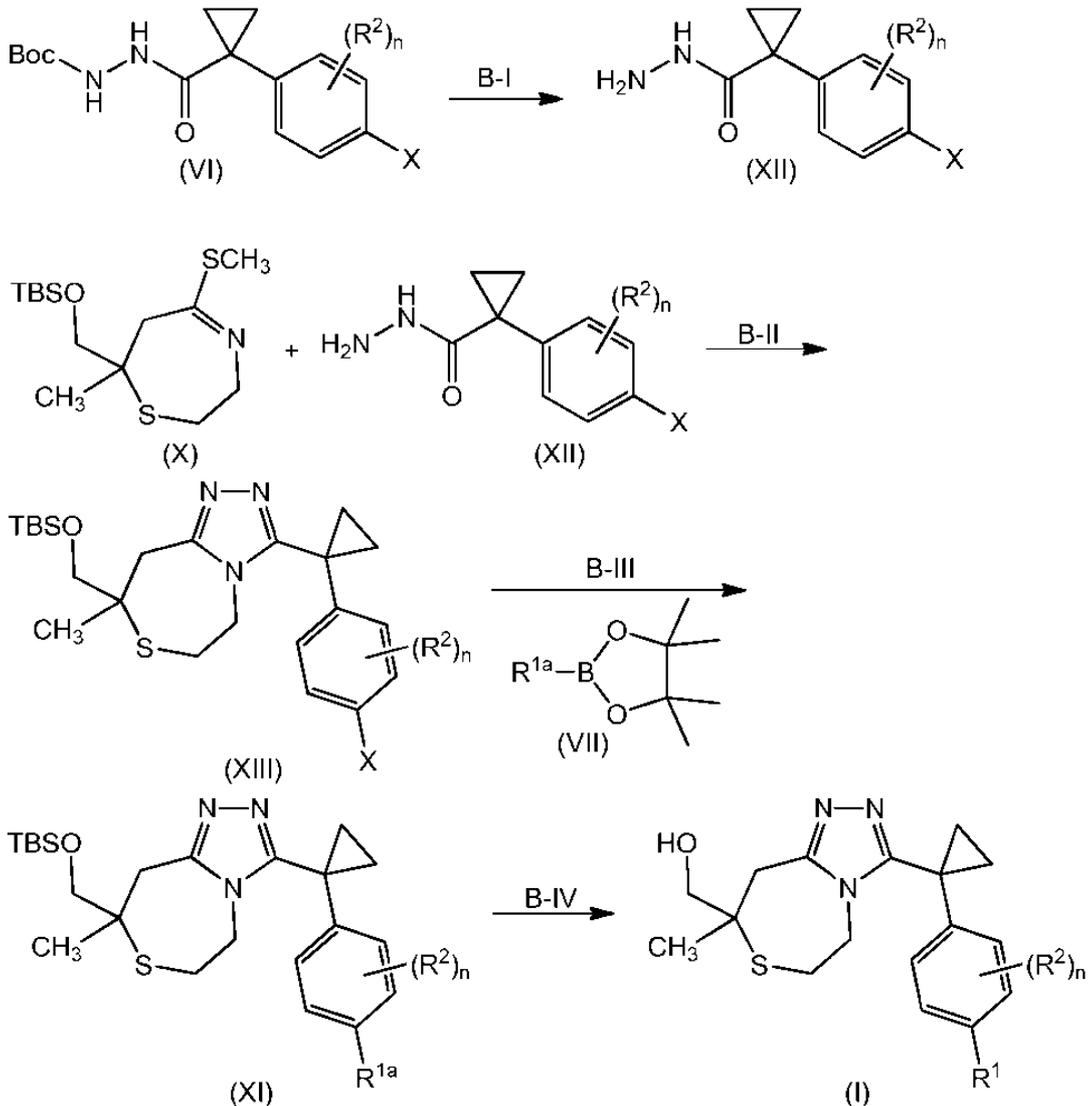
- 10 El ácido usado en esta etapa es preferentemente un ácido mineral, más preferentemente ácido clorhídrico, aún más preferentemente una solución de ácido clorhídrico en dioxano.

La temperatura de reacción en esta etapa es usualmente de -20 °C a 60 °C, preferentemente de 0 °C a 40 °C.

El tiempo de reacción en esta etapa es usualmente de 1 h a 48 h, preferentemente de 2 h a 24 h.

El procedimiento B es un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula general (I).

- 15 (Procedimiento B)



Etapa B-I

Esta etapa es una etapa para producir un compuesto representado por la fórmula general (XII).

Esta etapa implica la reacción de un compuesto representado por la fórmula general (VI) con un ácido en un disolvente de la misma manera como en la etapa A-IV del Procedimiento A anteriormente mencionado.

5 Etapa B-II

Esta etapa es una etapa para producir un compuesto representado por la fórmula general (XIII).

Esta etapa implica la reacción del compuesto (X) con un compuesto representado por la fórmula general (XII) en un disolvente de la misma manera como en la etapa A-V del Procedimiento A anteriormente mencionado.

Etapa B-III

10 Esta etapa es una etapa para producir un compuesto representado por la fórmula general (XI).

Esta etapa implica la reacción de un compuesto representado por la fórmula general (XIII) con un compuesto representado por la fórmula general (VII) en presencia de un catalizador de paladio y una base inorgánica en un disolvente de la misma manera como en la etapa A-III del Procedimiento A anteriormente mencionado.

Etapa B-IV

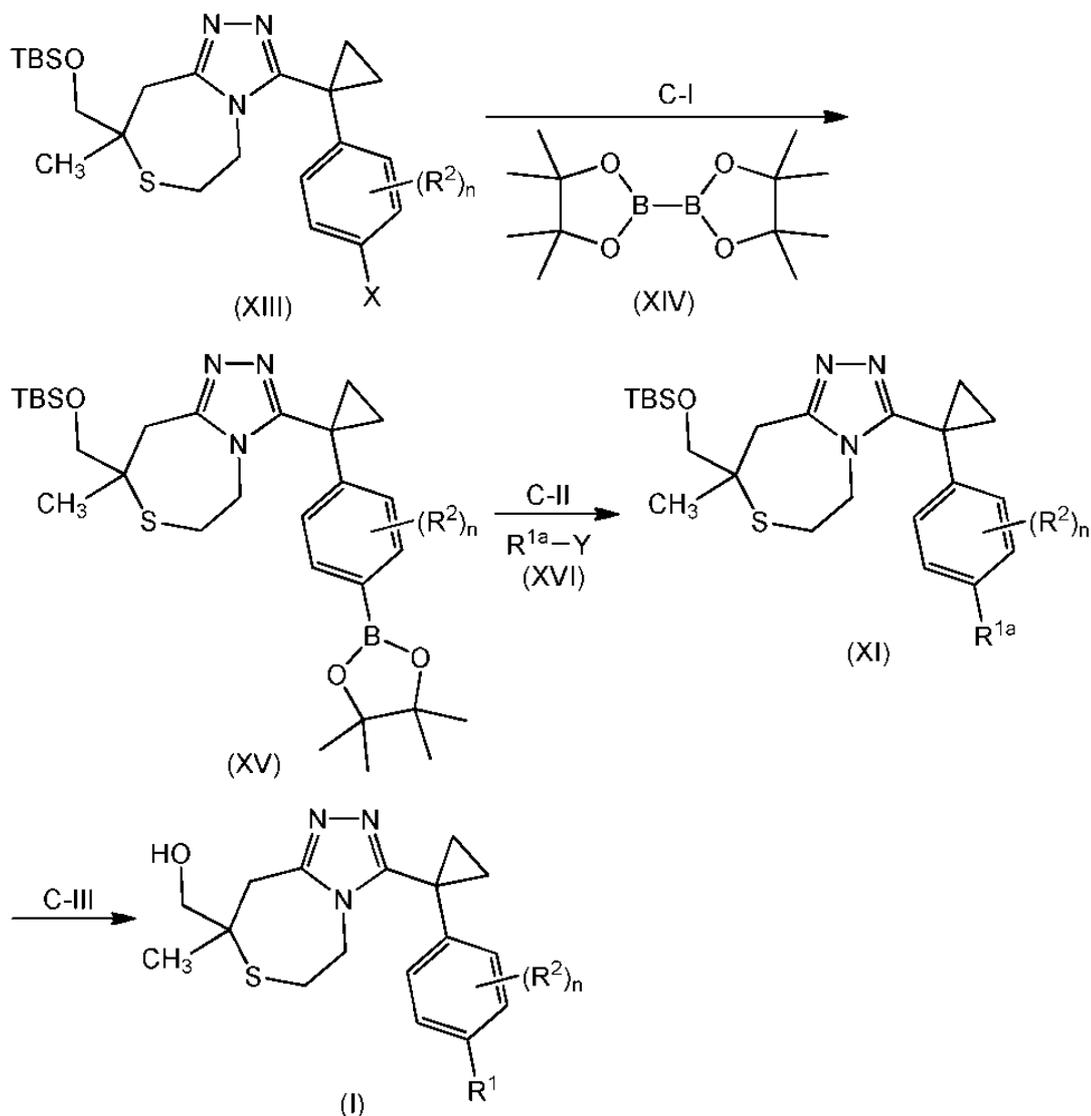
15 Esta etapa es una etapa para producir un compuesto representado por la fórmula general (I).

Esta etapa implica la reacción de un compuesto representado por la fórmula general (XI) con un ácido en un disolvente de la misma manera como en la etapa A-VI del Procedimiento A anteriormente mencionado y la posterior retirada de un grupo protector de un grupo amino, un grupo hidroxilo, y/o un grupo carboxi en R<sup>1a</sup> según se desee.

El Procedimiento C es un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula general (I).

20

(Procedimiento C)



Etapa C-I

Esta etapa es una etapa para producir un compuesto representado por la fórmula general (XV).

- 5 Esta etapa implica la reacción de un compuesto representado por la fórmula general (XIII) con un compuesto (XIV) en presencia de un catalizador de paladio y una base inorgánica en un disolvente de la misma manera como en la etapa A-III del Procedimiento A anteriormente mencionado.

Etapa C-II

Esta etapa es una etapa para producir un compuesto representado por la fórmula general (XI).

- 10 Esta etapa implica la reacción de un compuesto representado por la fórmula general (XV) con un compuesto representado por la fórmula general (XVI) en presencia de un catalizador de paladio y una base inorgánica en un disolvente de la misma manera como en la etapa A-III del Procedimiento A anteriormente mencionado.

El compuesto representado por la fórmula general (XVI) usado en esta etapa es un compuesto conocido o se produce fácilmente por un procedimiento conocido usando un compuesto conocido como material de partida o un procedimiento similar.

15

Etapa C-III

Esta etapa es una etapa para producir un compuesto representado por la fórmula general (I).

Esta etapa implica la reacción de un compuesto representado por la fórmula general (XI) con un ácido en un disolvente de la misma manera como en la etapa A-VI del Procedimiento A anteriormente mencionado y la posterior retirada de un grupo protector de un grupo amino, un grupo hidroxilo y/o un grupo carboxilo en R<sup>1a</sup> según se desee.

5 En la anterior descripción, los grupos protectores del "grupo amino que puede protegerse", el "grupo hidroxilo que puede protegerse" y el "grupo carboxilo que puede protegerse" en las definiciones de R<sup>1a</sup> son grupos protectores que pueden escindirse mediante procedimientos químicos, tales como hidrogenólisis, hidrólisis, electrolisis y fotodegradación, y representan grupos protectores usados comúnmente en química sintética orgánica (por ejemplo, véase T. W. Greene y col., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, John Wiley & Sons, Inc. [1999]).

10 En la anterior descripción, "grupos protectores" del "grupo hidroxilo que puede protegerse" en las definiciones de R<sup>1a</sup> no están particularmente limitados siempre que sean grupos protectores de un grupo hidroxilo usado en el campo de la química sintética orgánica. Ejemplos de los mismos incluyen "grupos alquilcarbonilo" que incluyen un grupo formilo, el "grupo alquilcarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>" anteriormente mencionado, grupos alquilcarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> halogenados, tales como un grupo 2,2,2-tricloroetilcarbonilo, grupos alcoxialquilcarbonilo, tales como un grupo metoxiacetilo, grupos alquilcarbonilo insaturados, tales como un grupo acrililo, un grupo propililo, un grupo metacrililo, un grupo crotonilo, un grupo isocrotonilo y un grupo (E)-2-metil-2-butenoilo; "grupos arilcarbonilo" que incluyen grupos arilcarbonilo, tales como un grupo benzoilo, un grupo  $\alpha$ -naftoilo y un grupo  $\beta$ -naftoilo, grupos arilcarbonilo halogenados, tales como un grupo 2-bromobenzoilo y un grupo 4-clorobenzoilo, grupos arilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilados, tales como un grupo 2,4,6-trimetilbenzoilo y un grupo 4-toluilo, grupos arilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilados, tales como un grupo 4-anisilo, grupos arilcarbonilo nitrados, tales como un grupo 4-nitrobenzoilo y un grupo 2-nitrobenzoilo, grupos arilcarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcoxycarbonilados, tales como un grupo 2-(metoxycarbonil)benzoilo, y grupos arilcarbonilo arilados, tales como un grupo 4-fenilbenzoilo; el "grupo alcoxycarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>" anteriormente mencionado, y "grupos alcoxycarbonilos" tales como grupos alcoxycarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> sustituidos con un halógeno o un grupo tri-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)sililo, tal como un grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo y un grupo 2-trimetilsililetoxycarbonilo; "grupos tetrahidropirano o tetrahidrotiopirano" tales como un grupo tetrahidropiran-2-ilo, un grupo 3-bromotetrahidropiran-2-ilo, un grupo 4-metoxitetrahidropiran-4-ilo, un grupo tetrahidrotiopiran-2-ilo y un grupo 4-metoxitetrahidrotiopiran-4-ilo; "grupos tetrahidrofuranilo o tetrahidrotiofuranilo" tales como un grupo tetrahidrofuran-2-ilo y un grupo tetrahidrotiofuran-2-ilo; "grupos sililo" que incluyen un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo, grupos tri-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sililo, tales como un grupo isopropildimetilsililo, un grupo t-butildimetilsililo, un grupo metildiisopropilsililo, un grupo metildi-t-butilsililo y un grupo triisopropilsililo, grupos (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)diarilsililo, tales como un grupo difenilmetsililo, un grupo difenilbutilsililo y un grupo difenilisopropilsililo, y grupos di-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilsililo tales como un grupo fenildiisopropilsililo; "grupos alcoximetilo" que incluyen grupos (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)metilo, tales como un grupo metoximetilo, un grupo 1,1-dimetil-1-metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo propoximetilo, un grupo isopropoximetilo, un grupo butoximetilo y un grupo t-butoximetilo, grupos (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)metilo tal como un grupo 2-metoxietoximetilo, grupos (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> halogenados)metilo tales como un grupo 2,2,2-tricloroetoximetilo y un grupo bis(2-cloroetoxi)metilo; "grupos etilo sustituidos" que incluyen grupos (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)etilo tales como un grupo 1-etoxietilo y un grupo 1-(isopropoxi)etilo y grupos etilo halogenados tal como un grupo 2,2,2-tricloroetilo; "grupos aralquilo" que incluyen grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituidos con 1 a 3 grupos arilo tales como un grupo bencilo, un grupo  $\alpha$ -naftilmetilo, un grupo  $\beta$ -naftilmetilo, un grupo difenilmetilo, un grupo trifenilmetilo, un grupo  $\alpha$ -naftildifenilmetilo y un grupo 9-antrilmetilo y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituidos con 1 a 3 grupos arilo que tienen un anillo arilo ring sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> tales como un grupo 4-metilbencilo, un grupo 2,4,6-trimetilbencilo, un grupo 3,4,5-trimetilbencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo 4-metoxifenildifenilmetilo, un grupo 2-nitrobencilo, un grupo 4-nitrobencilo, un grupo 4-clorobencilo, un grupo 4-bromobencilo o un grupo 4-cianobencilo, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo nitro, un átomo de halógeno o un grupo ciano; "grupos alqueniloxycarbonilo" tales como un grupo viniloxycarbonilo y un grupo aliloxycarbonilo; y "grupos aralquilo" en el que un anillo arilo puede sustituirse con 1 o 2 grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo nitro, tales como un grupo benciloxycarbonilo, un grupo 4-metoxibenciloxycarbonilo, un grupo 3,4-dimetoxibenciloxycarbonilo, un grupo 2-nitrobenciloxycarbonilo y un grupo 4-nitrobenciloxycarbonilo. Son más preferidos los grupos alquilcarbonilo, grupos sililo y grupos aralquilo.

50 En la anterior descripción, "grupos protectores" del "grupo carboxilo que puede protegerse" en la definición de R<sup>1a</sup> no están particularmente limitados siempre que sean grupos protectores de un grupo carboxilo usado en el campo de la química sintética orgánica. Ejemplos de los mismos incluyen los "grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" anteriormente mencionados; grupos alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> tales como un grupo vinilo y un grupo alilo; grupos alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, tales como un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 1-metil-2-propinilo y un grupo 1-butinilo; los "grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> halogenados" anteriormente mencionados; los "grupos hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" anteriormente mencionados; grupos (alquilcarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>) - (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) tales como un grupo acetilmetilo; los "grupos aralquilo" anteriormente mencionados; y los "grupos sililo" anteriormente mencionados. Se prefieren los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y los grupos aralquilo.

60 En la anterior descripción, "grupos protectores" del "grupo amino que puede protegerse" en la definición de R<sup>1a</sup> no están particularmente limitados siempre que sean grupos protectores de un grupo amino usado en el campo de la química sintética orgánica y ejemplos de los mismos incluyen grupos similares a "grupos alquilcarbonilo"; "grupos arilcarbonilo"; "grupos alcoxycarbonilo"; "grupos sililo"; "grupos aralquilo"; "grupos alqueniloxycarbonilo"; y "grupos aralquilo" en los anteriormente mencionados "grupos protectores de un grupo hidroxilo" y "grupos metileno sustituidos que forman una base de Schiff" tales como N,N-dimetilaminometileno, bencilideno, 4-metoxibencilideno, 4-nitrobencilideno, salicilideno, 5-clorosalicilideno, difenilmetileno y (5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetileno. Se prefieren

los grupos alquilcarbonilo, los grupos arilcarbonilo y los grupos alcóxicarbonilo más preferentemente los grupos alcóxicarbonilo.

5 Las etapas que requieren protección/desprotección se realizan de acuerdo con procedimientos conocidos (por ejemplo, los procedimientos descritos en Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 1999, Wiley- Interscience Publication, etc.).

El efecto de la inhibición de la 11 $\beta$ -HSD1, el efecto de la disminución de los niveles de azúcar en la sangre, el efecto de mejorar la resistencia a la insulina, el efecto de la reducción de los lípidos en la sangre y así sucesivamente del compuesto o una sal farmacológicamente aceptable de la presente invención pueden confirmarse usando procedimientos conocidos (por ejemplo, procedimientos descritos en los Ejemplos).

10 El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención puede administrarse en diversas formas. Ejemplos de la ruta de administración incluyen administración oral usando comprimidos, cápsulas, gránulos, emulsiones, píldoras, polvos, jarabes (soluciones) y similares y administración parenteral usando inyecciones (administración intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal), infusiones por goteo, Supositorios (administración rectal) y similares. Estas diversas formulaciones pueden prepararse como productos farmacéuticos de acuerdo con procedimientos usuales que usan auxiliares usualmente usados en el campo de formulación de fármacos tales como excipientes, aglutinantes, agentes desintegrantes, lubricantes, agentes aromatizantes, auxiliares de disolución, suspensiones y agentes de revestimiento además de un agente activo ingrediente.

20 En el uso como comprimido, ejemplos de portadores que pueden usarse incluyen excipientes, tales como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico; aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, soluciones de glucosa, soluciones de almidón, soluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio y polivinilpirrolidona; agentes desintegrantes tales como almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminar, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácido graso de etileno sorbitano polioxilado, laurilsulfato de sodio, estearato de monoglicérido, almidón y lactosa; inhibidores de la integración tales como sacarosa, estearina, manteca de cacao y aceite hidrogenado; promotores de la absorción tales como sales de amonio cuaternario y laurilsulfato sódico; agentes hidratantes tales como glicerina y almidón; adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido silícico coloidal; lubricantes tales como talco purificado, estearato, polvo de ácido fluorobórico y polietilenglicol, y así sucesivamente. Además, pueden prepararse comprimidos recubiertos de formas usuales tales como, por ejemplo, 25 tabletas recubiertas de azúcar, comprimidos recubiertos con gelatina, comprimidos recubiertos con recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos con película, comprimidos de doble capa y comprimidos multicapa.

30 En el uso como una píldora, los ejemplos de portadores que pueden usarse incluyen excipientes tales como glucosa, lactosa, manteca de cacao, almidón, aceite vegetal hidrogenado, caolín y talco; aglutinantes tales como goma arábiga en polvo, tragacanto en polvo, gelatina y etanol; agentes desintegrantes tales como agar de laminarano, y así sucesivamente.

35 En el uso como un supositorio, puede usarse una amplia gama de portadores conocidos en este campo, y ejemplos de los mismos incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcohol superior, gelatina, glicérido semisíntesis, y así sucesivamente.

40 En el uso como una inyección, la formulación puede prepararse como soluciones, emulsiones o suspensiones. Preferentemente, estas soluciones, emulsiones y suspensiones se esterilizan y son isotónicas con la sangre. Las soluciones para producir estas soluciones, emulsiones y suspensiones no están particularmente limitadas siempre que se puedan usar como diluyentes para uso médico, y ejemplos de las mismas incluyen agua, etanol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado, etileno sorbitano polioxilado graso Ésteres ácidos, y así sucesivamente. En este caso, puede añadirse a la formulación una cantidad suficiente para la preparación de una 45 solución isotónica de cloruro sódico, glucosa o glicerina, y pueden añadirse también auxiliares de disolución, tampones, agentes calmantes y similares.

Además, pueden añadirse, si es necesario, materiales colorantes, conservantes, aromatizantes, agentes aromatizantes, edulcorantes y similares. Además, también pueden añadirse otros fármacos.

50 La cantidad de un compuesto de principio activo contenido en la formulación anteriormente mencionada no está particularmente limitada, pero normalmente es del 0,5 al 70 % en peso en la composición total, preferentemente del 1 al 30 % en peso.

55 La dosis varía dependiendo de los síntomas, edad del paciente y similares (un homeotérmico, en particular, un ser humano). En el caso de la administración oral, la dosis diaria recomendada para adultos es de 0,1 mg como límite inferior (preferentemente 1 mg, más preferentemente 10 mg) a 2000 mg como límite superior (preferentemente 100 mg), que se divide en 1 a 6 dependiendo de los síntomas.

## Ejemplos

En los sucesivos en el presente documento, la presente invención se explicará más específicamente con referencia a los ejemplos y similares. Sin embargo, el ámbito de la presente invención no se limita a estos ejemplos.

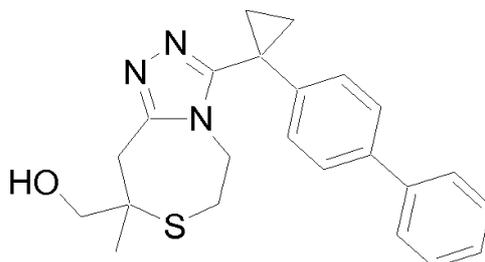
5 La elución por cromatografía en columna en los ejemplos se realizó bajo observación mediante cromatografía en capa fina (TLC). En la observación por TLC, se usó Silica Gel 60F254 fabricado por Merck & Co., Inc. como una placa de TLC, se usó el disolvente usado como disolvente de elución en cromatografía en columna como disolvente de revelado y se usó un detector UV para la detección. Se usó gel de sílice SK-85 (malla 230 a 400) o gel de sílice SK-34 (malla 70 a 230) fabricado por Merck & Co., Inc. o Chromatorex NH (malla 200 a 350) fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. como gel de sílice para columnas. Además de un dispositivo de cromatografía de columna convencional, se usó un dispositivo de cromatografía automatizada (SP-1) fabricado por Biotage AB, un dispositivo de cromatografía automatizada (Parallel Frac FR-260) fabricado por Yamazen Corporation, o un dispositivo de cromatografía automatizada (CombiFlash Rf) fabricado por Teledyne Isco, Inc. según se requiriera. Las abreviaturas usadas en los ejemplos tienen los siguientes significados: mg, miligramo; g, gramo; ml, mililitro; MHz, megahercio.

15 En los siguientes ejemplos, los espectros de resonancia magnética nuclear (en los sucesivos en el presente documento, RMN <sup>1</sup>H) se expresaron usando valores δ (ppm) como valores de desplazamiento químico y tetrametilsilano como una sustancia de referencia. Los patrones de fragmentación se representaron usando usando s para un singlete, d para un doblete, t para un triplete, c para un cuarteto y m para un multiplete.

20 La espectroscopía de masa (EM) se realizó mediante el procedimiento de bombardeo por átomos rápidos (FAB), el procedimiento de ionización electrónica (EI) o el procedimiento de ionización por electronebulización (IEN) procedimiento.

Los Ejemplos 1-31, 37-45, 47-50, 53-55, 57-62, 64-71, 74, 77-79, 84, 86, 87 y 89 son ejemplos de referencia y no están destinados a caer dentro del ámbito de la invención como se reivindica.

### (Ejemplo 1) [3-(1-Bifenil-4-ilciclopropil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il]metanol



#### 25 Ejemplo 1-1) 1-(4-Clorofenil)ciclopropanocarbohidrazida

Una solución de ácido 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxílico (9,83 g, 50 mmol), carbazato de *tert*-butilo (7,93 g, 60 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (10,54 g, 55 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (7,43 g, 55 mmol) y trietilamina (12,65 ml, 125 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y una solución saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron al producto parcialmente purificado una solución 4 M (62,5 ml) de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano y metanol (200 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió diclorometano al residuo y la capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y una solución saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, se añadió hexano al producto parcialmente purificado obtenido, y el sólido se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (9,06 g, 86 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,06 (2H, c, J = 3,5 Hz), 1,63 (2H, c, J = 3,5 Hz), 3,79 (2H, d, J = 4,3 Hz), 6,42 (1H, m), 7,31-7,36 (4H, m).

#### Ejemplo 1-2) 8-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

45 Una solución del compuesto (2,03 g, 10 mmol) obtenido en el Ejemplo 1-1) y 7-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-metil-5-(metiltio)-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-tiazepina (documento WO2008078725) (3,2 g, 10 mmol) en *n*-butanol (50 ml) se agitó a 140 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, hexano:acetato de etilo = 0:100 a 100:0, gradiente) para obtener el compuesto del título (2,27 g, 49 %) en forma de una sustancia oleosa de de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,04 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,17 (3H, s), 1,34-1,44 (2H, m), 1,52-1,64 (2H, m), 2,51 (1H, ddd, J = 15,6, 7,8, 2,3 Hz), 2,67 (1H, ddd, J = 15,6, 7,8, 2,0 Hz), 3,51 (2H, dd, J = 16,2, 10,0 Hz), 3,65 (2H, c, J = 6,1 Hz), 4,04 (1H, ddd, J = 14,4, 7,9, 2,1 Hz), 4,27 (1H, ddd, J = 14,5, 7,8, 2,3 Hz), 6,99-7,05 (2H, m), 7,23-7,27 (2H, m).

5 Ejemplo 1-3) 3-(1-Bifenil-4-ilciclopropil)-8-([*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (232 mg, 0,5 mmol) obtenido en el Ejemplo 1-2), ácido fenilborónico (61 mg, 0,5 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (23 mg, 0,05 mmol), triciclohexilfosfina (17 mg, 0,12 mmol) y fosfato tripotásico (186 mg, 0,85 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (1 ml) se agitó a 140 °C durante 2 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, hexano:acetato de etilo = 0:100 a 100:0, gradiente) para obtener el compuesto del título (197 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,41-1,69 (4H, m), 2,49-2,58 (1H, m), 2,63-2,73 (1H, m), 3,41 (2H, s), 3,53 (2H, dd, J = 10,0, 16,2 Hz), 4,05-4,13 (1H, m), 4,35 (1H, ddd, J = 14,6, 7,9, 2,2 Hz), 7,12-7,17 (2H, m), 7,31-7,37 (1H, m), 7,40-7,46 (2H, m), 7,50-7,57 (4H, m).

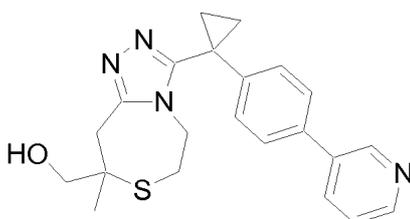
15 Ejemplo 1-4) [3-(1-Bifenil-4-ilciclopropil)-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il]metanol

20 Una solución del compuesto (197 mg, 0,39 mmol) obtenido en el Ejemplo 1-3) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 0,5 ml) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 30:70, gradiente) para obtener el compuesto del título (138 mg, 91 %) en forma de un sólido incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,41-1,45 (1H, m), 1,49-1,58 (2H, m), 1,62-1,66 (1H, m), 2,40 (1H, dd, J = 15,4, 6,6 Hz), 2,60 (1H, dd, J = 14,9, 9,5 Hz), 3,32 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,39 (2H, dd, J = 16,1, 11,7 Hz), 3,62 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,08-4,15 (1H, m), 4,44 (1H, dd, J = 14,4, 6,6 Hz), 7,14-7,18 (2H, m), 7,33-7,36 (1H, m), 7,41-7,45 (2H, m), 7,52-7,56 (4H, m).

30 EM (IEN) m/z: 392 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 2) {8-Metil-3-[1-(4-piridin-3-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina-8-il}metanol**



35 Ejemplo 2-1) 8-([*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-8-metil-3-[1-(4-piridin-3-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

40 Una solución del compuesto (232 mg, 0,5 mmol) obtenido en el Ejemplo 1-2), ácido 3-piridilborónico (61 mg, 0,5 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (23 mg, 0,05 mmol), triciclohexilfosfina (17 mg, 0,12 mmol) y fosfato tripotásico (186 mg, 0,85 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (1 ml) se agitó a 140 °C durante 2 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, hexano:acetato de etilo = 0:100 a 100:0, gradiente) para obtener el compuesto del título (207 mg, 82 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,20 (3H, s), 1,45-1,54 (2H, m), 1,57-1,62 (1H, m), 1,65-1,70 (1H, m), 2,56 (1H, ddd, J = 15,6, 7,8, 2,3 Hz), 2,71 (1H, ddd, J = 15,5, 7,9, 2,1 Hz), 3,40 (2H, s), 3,53 (2H, dd, J = 17,2, 10,2 Hz), 4,10 (1H, ddd, J = 14,5, 8,0, 2,2 Hz), 4,34 (1H, ddd, J = 14,5, 7,8, 2,3 Hz), 7,16-7,21 (2H, m), 7,35-7,38 (1H, m), 7,48-7,53 (2H, m), 7,83-7,86 (1H, m), 8,56-8,60 (1H, m), 8,80-8,82 (1H, m).

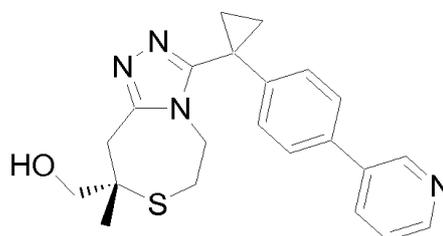
Ejemplo 2-2) {8-Metil-3-[1-(4-piridin-3-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina-8-il]metanol

Una solución del compuesto (207 mg, 0,41 mmol) obtenido en el Ejemplo 2-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 0,5 ml) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 30:70, gradiente) para obtener el compuesto del título (126 mg, 79 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,44-1,48 (1H, m), 1,50-1,54 (1H, m), 1,57-1,68 (2H, m), 2,44 (1H, dd, J = 14,9, 5,6 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 15,6, 8,3 Hz), 3,32 (1H, d, J = 15,1 Hz), 3,39 (2H, dd, J = 18,1, 11,7 Hz), 3,62 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,08-4,15 (1H, m), 4,44 (1H, dd, J = 14,6, 5,4 Hz), 7,19-7,22 (2H, m), 7,35-7,39 (1H, m), 7,51-7,54 (2H, m), 7,84-7,88 (1H, m), 8,58-8,61 (1H, m), 8,80-8,83 (1H, m).

EM (IEN) m/z: 393 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 3) {(8S)-8-Metil-3-[1-(4-piridin-3-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina-8-il]metanol**



Ejemplo 3-0) (7S)-7-({[t-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-metil-1,4-tiazepano-5-tiona

El segundo pico eluyó mediante la aplicación de 7-({[t-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-1,4-tiazepano-5-tiona (documento WO2008/078725) a una columna quiral (CHIRALPAK AS-H, fase móvil: hexano/etanol = 70/30 (v/v)) se separó y se concentró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. La configuración absoluta se determinó como configuración S mediante análisis estructural de rayos X en monocristales de un compuesto sintetizado de acuerdo con Ejemplo 3 con el compuesto del título como material de partida.

Tiempo de retención: 6,0 min [columna: CHIRALPAK AS-H (0,46 cm I.D. x 25 mm), fase móvil: hexano/etanol = 70/30 (v/v), caudal: 1,0 ml/min, temperatura: 40 °C, longitud de onda: 236 nm].

Ejemplo 3-1) (7S)-7-({[t-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-metil-5-(metiltio)-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-tiazepina

El compuesto (2,00 g, 6,54 mmol) obtenido en el Ejemplo 3-0) se disolvió en tetrahidrofurano (11 ml). Se añadieron hidróxido potásico (2,16 g, 39,72 mmol), agua (7 ml) y yoduro de metilo (2,44 ml, 39,27 mmol) a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 ml), y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,17 g, 99 %) en una forma oleosa de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,06 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,92 (9H, s), 1,30 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,63-2,78 (2H, m), 2,87 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,06 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,46 (1H, d, J = 9,4 Hz), 3,59 (1H, d, J = 9,4 Hz), 3,99 (1H, ddd, J = 13,3, 7,8, 2,3 Hz), 4,09-4,16 (1H, m).

Ejemplo 3-2) (8S)-8-({[t-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

El compuesto (2,07 g, 6,54 mmol) obtenido en el Ejemplo 3-1) y el compuesto (1,38 g, 6,54 mmol) obtenido en el Ejemplo 1-1) se disolvieron en 1-butanol (10 ml), y la mezcla se agitó a 140 °C durante 5 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después el disolvente se retiró por destilación, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = del 30 % al 80 %) para obtener el compuesto del título (1,27 g, 42 %) en una sólida de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,04 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,18 (3H, s), 1,36-1,45 (2H, m), 1,53-1,58 (1H, m), 1,60-1,65 (1H, m), 2,51 (1H, ddd, J = 15,6, 8,1,2,2 Hz), 2,67 (1H, ddd, J = 15,6, 8,1,2,2 Hz), 3,38 (2H, s), 3,52 (2H, c, J = 9,8 Hz), 4,05 (1H, ddd, J = 14,4, 8,1,2,0 Hz), 4,27 (1H, ddd, J = 14,5, 7,9, 2,3 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,8 Hz).

Ejemplo 3-3) (8S)-8-(((t-Butil(dimetil)silil)oxi)metil)-8-metil-3-[1-(4-piridin-3-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

El compuesto (105 mg, 0,23 mmol) obtenido en el Ejemplo 3-2), ácido 3-piridilborónico (31 mg, 0,25 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (11 mg, 0,01 mmol), triciclohexilfosfina (8 mg, 0,03 mmol) y fosfato tripotásico (84 mg, 0,38 mmol) se disolvieron en un disolvente mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml) y la mezcla se agitó a 140 °C durante 2 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con cloruro de metileno (20 ml) y se separó en las capas orgánicas y acuosas mediante la adición de hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico and después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: metanol/acetato de etilo = del 0 % al 30 %) para obtener un producto parcialmente purificado (110 mg) del compuesto del título en una forma sólida de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,20 (3H, s), 1,43-1,54 (2H, m), 1,56-1,62 (1H, m), 1,65-1,71 (1H, m), 2,56 (1H, ddd, J = 15,6, 8,0, 2,5 Hz), 2,71 (1H, ddd, J = 15,5, 7,9, 2,1 Hz), 3,40 (2H, s), 3,53 (2H, dd, J = 18,0, 9,8 Hz), 4,09 (1H, ddd, J = 14,1, 7,8, 2,3 Hz), 4,33 (1H, ddd, J = 14,4, 7,9, 2,4 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,36 (1H, ddd, J = 7,8, 4,7, 0,8 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,84 (1H, ddd, J = 7,8, 2,3, 1,6 Hz), 8,59 (1H, dd, J = 4,9, 1,8 Hz), 8,82 (1H, d, J = 2,3 Hz).

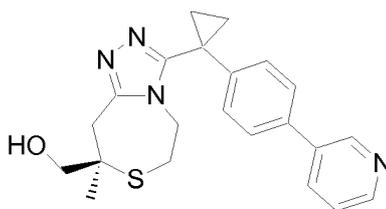
Ejemplo 3-4) ((8S)-8-Metil-3-[1-(4-piridin-3-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il) metanol

El compuesto (110 mg, 0,23 mmol) obtenido en el Ejemplo 3-3) se disolvió en metanol (3 ml). Se añadió una solución 4 M (0,54 ml) de ácido clorhídrico en dioxano a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró por destilación, el residuo se disolvió en un disolvente mezcla de cloruro de metileno (20 ml) y metanol (1 ml), y la mezcla se separó en capas orgánicas y acuosas mediante la adición de hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: metanol/acetato de etilo = del 0 % al 50 %) para obtener el compuesto del título (89 mg, 43 %) en una forma sólida de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,42-1,48 (1H, m), 1,49-1,56 (1H, m), 1,56-1,66 (2H, m), 2,43 (1H, dd, J = 15,4, 5,3 Hz), 2,44-2,49 (1H, m a), 2,63 (1H, dd, J = 15,2, 10,2 Hz), 3,29-3,42 (3H, m), 3,62 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,10-4,16 (1H, m), 4,44 (1H, ddd, J = 14,9, 6,6, 1,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 7,8, 5,1 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,59 (1H, dd, J = 5,1, 1,2 Hz), 8,82 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 393,17483 (M+H)+.

**(Ejemplo 4) ((8R)-8-Metil-3-[1-(4-piridin-3-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**



Ejemplo 4-0) (7R)-7-(((t-Butil(dimetil)silil)oxi)metil)-7-metil-1,4-tiazepano-5-tiona

El primer pico eluyó las condiciones de separación del Ejemplo 3-0) se separó y se concentró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Tiempo de retención: 4,4 min [columna: CHIRALPAK AS-H (0,46 cm I.D. x 25 mm), fase móvil: hexano/etanol = 70/30 (v/v), caudal: 1,0 ml/min, temperatura: 40 °C, longitud de onda: 236 nm].

Ejemplo 4-1) (7R)-7-(((t-Butil(dimetil)silil)oxi)metil)-7-metil-5-(metiltio)-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-tiazepina

El compuesto (2,00 g, 6,54 mmol) obtenido en el Ejemplo 4-0) se disolvió en tetrahidrofurano (11 ml). Se añadieron hidróxido potásico (2,16 g, 39,72 mmol), agua (7 ml) y yoduro de metilo (2,44 ml, 39,27 mmol) a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,09 g, cuant.) en una forma oleosa de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,06 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,92 (9H, s), 1,30 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,64-2,77 (2H, m), 2,87 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,06 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,46 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,59 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,99 (1H, ddd, J = 13,3, 7,9, 1,8 Hz), 4,13 (1H, ddd, J = 13,2, 7,8, 1,5 Hz).

Ejemplo 4-2) (8R)-8-((t-Butil(dimetil)silil)oxi)metil)-3-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

El compuesto (2,09 g, 6,54 mmol) obtenido en el Ejemplo 4-1) y el compuesto (1,38 g, 6,54 mmol) obtenido en el Ejemplo 1-1) se disolvieron en 1-butanol (10 ml), y la mezcla se agitó a 140 °C durante 6 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después el disolvente se retiró por destilación, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = del 30 % al 90 %) para obtener el compuesto del título (2,63 g, 87 %) en una forma sólida de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,04 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,18 (3H, s), 1,35-1,45 (2H, m), 1,52-1,58 (1H, m), 1,59-1,65 (1H, m), 2,51 (1H, ddd, J = 15,6, 7,8, 2,3 Hz), 2,67 (1H, ddd, J = 15,5, 7,9, 2,2 Hz), 3,38 (2H, s), 3,52 (2H, dd, J = 16,2, 10,0 Hz), 4,05 (1H, ddd, J = 14,5, 7,8, 2,3 Hz), 4,27 (1H, ddd, J = 14,5, 8,0, 2,5 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo 4-3) (8R)-8-((t-Butil(dimetil)silil)oxi)metil)-8-metil-3-[1-(4-piridin-3-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

El compuesto (460 mg, 0,99 mmol) obtenido en el Ejemplo 4-2), ácido 3-piridilborónico (135 mg, 1,09 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (45 mg, 0,05 mmol), triciclohexilfosfina (33 mg, 0,12 mmol) y fosfato tripotásico (370 mg, 1,68 mmol) se disolvieron en un disolvente mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml) y la mezcla se agitó a 140 °C durante 2 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con cloruro de metileno (100 ml) y se separó en capas orgánicas y acuosas mediante la adición de hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (30 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: metanol/acetato de etilo = del 0 % al 30 %) para obtener el compuesto del título (455 mg, 91 %) en una forma sólida de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,20 (3H, s), 1,42-1,54 (2H, m), 1,56-1,71 (2H, m), 2,56 (1H, ddd, J = 15,6, 7,8, 2,3 Hz), 2,71 (1H, ddd, J = 15,5, 7,9, 2,1 Hz), 3,40 (2H, s), 3,53 (2H, dd, J = 17,8, 10,0 Hz), 4,09 (1H, ddd, J = 14,1, 7,4, 2,0 Hz), 4,33 (1H, ddd, J = 14,5, 7,8, 2,3 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 7,8, 5,1 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,84 (1H, ddd, J = 7,8, 2,3, 1,6 Hz), 8,59 (1H, dd, J = 4,7, 1,6 Hz), 8,82 (1H, d, J = 2,0 Hz).

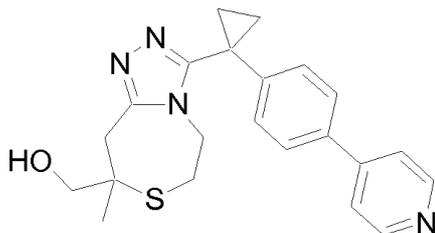
Ejemplo 4-4) ((8R)-8-Metil-3-[1-(4-piridin-3-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol

El compuesto (455 mg, 0,93 mmol) obtenido en el Ejemplo 4-3) se disolvió en metanol (4 ml). Se añadió una solución 4 M (2,24 ml) de ácido clorhídrico en dioxano a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró por destilación, el residuo se disolvió en un disolvente mezcla de cloruro de metileno (60 ml) y metanol (3 ml), y la mezcla se separó en capas orgánicas y acuosas mediante la adición de hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: metanol/acetato de etilo = del 0 % al 50 %) para obtener el compuesto del título (231 mg, 66 %) en una forma sólida de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,43-1,48 (1H, m), 1,49-1,55 (1H, m), 1,57-1,68 (2H, m), 2,29-2,38 (1H, m), 2,43 (1H, ddd, J = 15,6, 6,6, 1,2 Hz), 2,63 (1H, ddd, J = 15,6, 10,2, 1,2 Hz), 3,33 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,38 (2H, s), 3,62 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,12 (1H, dd, J = 14,9, 9,4 Hz), 4,44 (1H, dd, J = 14,5, 5,5 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 7,8, 4,7 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,84 (1H, dt, J = 8,0, 2,0 Hz), 8,59 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,82 (1H, d, J = 2,0 Hz).

HRMS (IEN) m/z: 393,1742 (M+H)<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 5) {8-Metil-3-[1-(4-piridin-4-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina-8-il)metanol**



Ejemplo 5-1) 8-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-8-metil-3-[1-(4-piridin-4-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (232 mg, 0,5 mmol) obtenido en el Ejemplo 1-2), ácido 4-piridilborónico (61 mg,

0,5 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (23 mg, 0,05 mmol), triciclohexilfosfina (17 mg, 0,12 mmol) y fosfato tripotásico (186 mg, 0,85 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (1 ml) se agitó a 140 °C durante 2 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 30:70, gradiente) para obtener el compuesto del título (174 mg, 69 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,20 (3H, s), 1,44-1,54 (2H, m), 1,59-1,63 (1H, m), 1,66-1,71 (1H, m), 2,56 (1H, ddd, J = 15,5, 7,9, 2,4 Hz), 2,71 (1H, ddd, J = 15,5, 7,9, 2,1 Hz), 3,40 (2H, s), 3,53 (2H, dd, J = 17,2, 9,8 Hz), 4,08 (1H, ddd, J = 14,4, 7,9, 2,1 Hz), 4,32 (1H, ddd, J = 14,4, 7,9, 2,4 Hz), 7,16-7,21 (2H, m), 7,46-7,49 (2H, m), 7,55-7,59 (2H, m), 8,64-8,67 (2H, m).

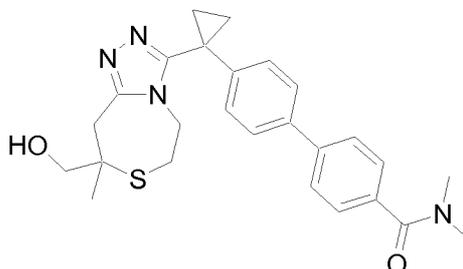
Ejemplo 5-2) {8-Metil-3-[1-(4-piridin-4-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina-8-il} metanol

Una solución del compuesto (174 mg, 0,34 mmol) obtenido en el Ejemplo 5-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 0,43 ml) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 30:70, gradiente) para obtener el compuesto del título (115 mg, 85 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,45-1,48 (1H, m), 1,51-1,56 (1H, m), 1,58-1,69 (2H, m), 2,39-2,48 (1H, m), 2,59-2,68 (1H, m), 3,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,41 (2H, dd, J = 14,7, 11,9 Hz), 3,62 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,08-4,16 (1H, m), 4,42 (1H, dd, J = 14,3, 6,1 Hz), 7,18-7,22 (2H, m), 7,45-7,49 (2H, m), 7,56-7,61 (2H, m), 8,63-8,68 (2H, m).

EM (IEN) m/z: 393 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 6) 4'-{1-[8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida**



Ejemplo 6-1) 4'-{1-[8-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina-3-il]ciclopropil}-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida

Una solución del compuesto (232 mg, 0,5 mmol) obtenido en el Ejemplo 1-2), ácido 4-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilborónico (96 mg, 0,5 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (23 mg, 0,05 mmol), triciclohexilfosfina (17 mg, 0,12 mmol) y fosfato tripotásico (186 mg, 0,85 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (1 ml) se agitó a 140 °C durante 2 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 30:70, gradiente) para obtener el compuesto del título (318 mg, cuant.) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,42-1,52 (1H, m), 1,56-1,61 (1H, m), 1,63-1,69 (2H, m), 2,55 (1H, ddd, J = 15,6, 7,8, 2,3 Hz), 2,69 (1H, ddd, J = 15,6, 7,8, 2,0 Hz), 2,99-3,17 (6H, m), 3,40 (2H, s), 3,53 (2H, dd, J = 17,4, 10,0 Hz), 4,05-4,13 (1H, m), 4,34 (1H, ddd, J = 14,5, 7,8, 2,3 Hz), 7,15-7,17 (2H, m), 7,45-7,53 (4H, m), 7,56-7,61 (2H, m).

Ejemplo 6-2) 4'-{1-[8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina-3-il]ciclopropil}-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida

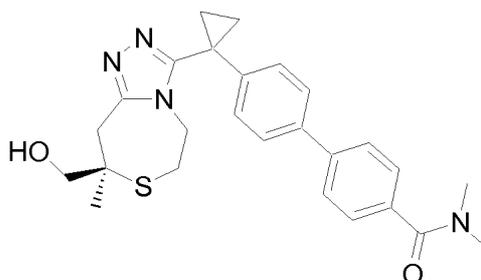
Una solución del compuesto (318 mg, 0,55 mmol) obtenido en el Ejemplo 6-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 0,69 ml) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = del 0:100 al 30:70, gradiente) para

obtener el compuesto del título (140 mg, 55 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,42-1,47 (1H, m), 1,50-1,60 (2H, m), 1,62-1,67 (1H, m), 2,39-2,46 (1H, m), 2,58-2,66 (1H, m), 3,03 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,39 (2H, dd, J = 14,9, 11,7 Hz), 3,62 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,09-4,15 (1H, m), 4,44 (1H, dd, J = 14,5, 5,9 Hz), 7,15-7,20 (2H, m), 7,47-7,51 (2H, m), 7,51-7,55 (2H, m), 7,57-7,59 (2H, m).

EM (IEN) m/z: 463 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 7) (8R)-4'-{1-[8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina-3-il]ciclopropil}-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida**



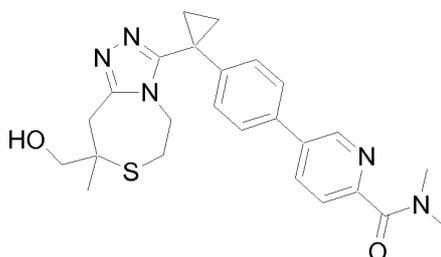
Una solución mezcla del compuesto (100 mg, 0,197 mmol) obtenido en el Ejemplo 52-1), ácido 4-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilborónico (57 mg, 0,295 mmol), carbonato potásico (54 mg, 0,393 mmol) y *tetraquis*(trifenil-fosfina)paladio (45 mg, 39 μmol) en 1,2-dimetoxietano (2,00 ml) y agua (0,50 ml) se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con agua.

Un disolvente mezcla de 2-propanol y diclorometano (1:4) se añadió a la mezcla de reacción para separar una capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, después 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/metanol = 9/1) para obtener un producto parcialmente purificado (157 mg) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 286 μl, 0,286 mmol) a una solución del producto parcialmente purificado obtenido (cantidad teórica 113 mg, 0,197 mmol) en tetrahidrofurano (1,10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 h. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, y se añadió un disolvente mezcla de diclorometano y 2-propanol (4:1) a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 9:1) para obtener el compuesto del título (75 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: ppm: 1,16 (3H, s), 1,53-1,62 (4H, m), 2,62 (1H, ddd, J = 15,7, 7,1,2,6 Hz), 2,83 (1H, ddd, J = 15,6, 8,0, 2,5 Hz), 3,03 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,35-3,49 (4H, m), 4,30-4,43 (2H, m), 7,19-7,22 (2H, m), 7,37-7,40 (1H, m), 7,52 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,61-7,65 (3H, m), 7,70-7,73 (1H, m).

EM (FAB) m/z: 463 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 8) 5-(4-{1-[8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina-3-il]ciclopropil}fenil)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida**



Ejemplo 8-1) 5-(4-{1-[8-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina-3-il]ciclopropil}fenil)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

Una solución del compuesto (232 mg, 0,5 mmol) obtenido en el Ejemplo 1-2), ácido [6-(dimetilcarbamoil)piridin-3-il]borónico (97 mg, 0,5 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (23 mg, 0,05 mmol), triciclohexilfosfina (17 mg, 0,12 mmol) y fosfato tripotásico (186 mg, 0,85 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (1 ml) se agitó a 140 °C durante 2 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:40, gradiente) para obtener el compuesto del título (120 mg, 42 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,20 (3H, s), 1,43-1,55 (2H, m), 1,58-1,71 (2H, m), 2,58 (1H, ddd, J = 15,6, 7,8, 2,3 Hz), 2,68-2,77 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,41 (2H, s), 3,54 (2H, dd, J = 17,2, 10,2 Hz), 4,09 (1H, ddd, J = 14,4, 7,9, 2,4 Hz), 4,33 (1H, ddd, J = 14,4, 7,9, 2,4 Hz), 7,18-7,22 (2H, m), 7,51-7,55 (2H, m), 7,70-7,74 (1H, m), 7,92-7,96 (1H, m), 8,76-8,78 (1H, m).

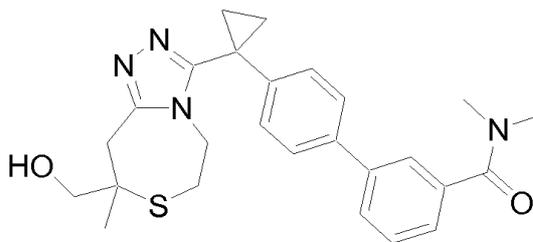
5 **Ejemplo 8-2) 5-(4-{1-[8-(Hidroxiometil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida**

Una solución del compuesto (120 mg, 0,21 mmol) obtenido en el Ejemplo 8-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 0,26 ml) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (63 mg, 65 %) en forma de un sólido incoloro.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34 (3H, s), 1,45-1,49 (1H, m), 1,51-1,56 (1H, m), 1,59-1,68 (2H, m), 2,42-2,49 (1H, m), 2,62-2,70 (1H, m), 3,14 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,40 (2H, dd, J = 15,6, 11,7 Hz), 3,64 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,09-4,16 (1H, m), 4,40-4,48 (1H, m), 7,19-7,24 (2H, m), 7,52-7,56 (2H, m), 7,71-7,73 (1H, m), 7,92-7,97 (1H, m), 8,76-8,79 (1H, m).

EM (IEN) m/z: 464 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **(Ejemplo 9) 4'-{1-[8-(Hidroxiometil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}-N,N-dimetilbifenil-3-carboxamida**

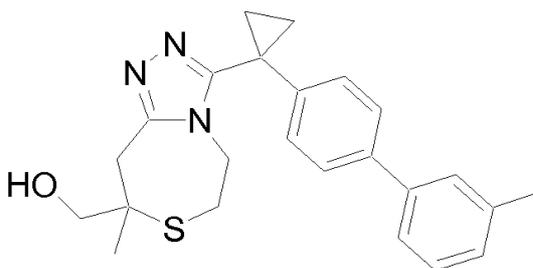


25 Una solución del compuesto (232 mg, 0,5 mmol) obtenido en el Ejemplo 1-2), ácido 3-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilborónico (97 mg, 0,5 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (23 mg, 0,05 mmol), triciclohexilfosfina (17 mg, 0,12 mmol) y fosfato tripotásico (186 mg, 0,85 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (1 ml) se agitó a 140 °C durante 2 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se purificó parcialmente por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente). Una solución del producto parcialmente purificado obtenido (238 mg, 0,7 mmol) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 0,26 ml) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (149 mg, 46 %) en forma de un sólido incoloro.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,41-1,47 (1H, m), 1,50-1,60 (2H, m), 1,62-1,70 (1H, m), 2,42 (1H, dd, J = 15,6, 5,9 Hz), 2,57-2,64 (1H, m), 3,01 (3H, s), 3,14 (3H, s), 3,32 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,39 (2H, dd, J = 16,4, 11,7 Hz), 3,64 (1H, d, J = 16,4 Hz), 4,07-4,14 (1H, m), 4,45 (1H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 7,15-7,18 (2H, m), 7,36-7,39 (1H, m), 7,43-7,48 (1H, m), 7,51-7,54 (2H, m), 7,57-7,61 (2H, m).

EM (IEN) m/z: 463 [M+H]<sup>+</sup>.

40 **(Ejemplo 10) {8-Metil-3-[1-(3'-metilbifenil-4-il)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol**



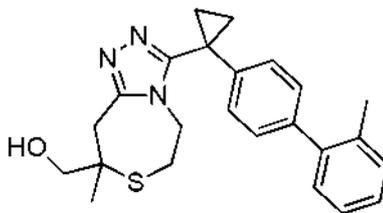
Una solución del compuesto (232 mg, 0,5 mmol) obtenido en el Ejemplo 1-2), ácido 3-metilfenilborónico (105 mg, 0,77 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (23 mg, 0,05 mmol), triciclohexilfosfina (17 mg, 0,12 mmol) y

fosfato tripotásico (186 mg, 0,85 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (1 ml) se agitó a 140 °C durante 2 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó parcialmente por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, acetato de etilo:hexano = 0:100 a 100:0, gradiente). Una solución del producto parcialmente purificado obtenido (602 mg) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 0,69 ml) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (331 mg, cuant.) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,40-1,73 (4H, m), 2,42 (3H, s), 2,36-2,43 (1H, m), 2,54-2,63 (1H, m), 3,28-3,42 (3H, m), 3,59-3,66 (1H, m), 4,05-4,14 (1H, m), 4,35-4,48 (1H, m), 7,02-7,06 (1H, m), 7,14-7,18 (3H, m), 7,27-7,37 (2H, m), 7,50-7,54 (2H, m).

EM (IEN) m/z: 406 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 11) {8-Metil-3-[1-(2'-metilbifenil-4-il)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol**

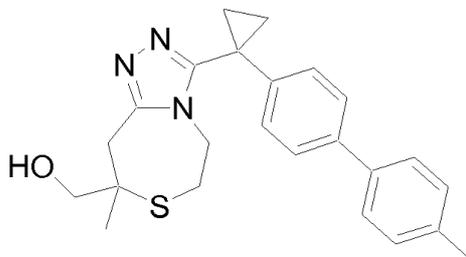


Una solución del compuesto (232 mg, 0,5 mmol) obtenido en el Ejemplo 1-2), ácido 2-metilfenilborónico (105 mg, 0,77 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (23 mg, 0,05 mmol), triciclohexilfosfina (17 mg, 0,12 mmol) y fosfato tripotásico (186 mg, 0,85 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (1 ml) se agitó a 140 °C durante 2 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se purificó parcialmente por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, hexano:acetato de etilo = 0:100 a 100:0, gradiente). Una solución del producto parcialmente purificado obtenido y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1,7 ml) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (251 mg, 88 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,43-1,49 (1H, m), 1,52-1,59 (2H, m), 1,61-1,68 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,36-2,44 (1H, m), 2,56-2,62 (1H, m), 3,30-3,42 (3H, m), 3,64 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,08-4,17 (1H, m), 4,43-4,52 (1H, m), 7,12-7,27 (8H, m).

EM (IEN) m/z: 406 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 12) {8-Metil-3-[1-(4'-metilbifenil-4-il)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol**



**Ejemplo 12-1) 8-(((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-8-metil-3-[1-(4'-metilbifenil-4-il)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina**

Una solución del compuesto (324 mg, 0,7 mmol) obtenido en el Ejemplo 1-2), ácido 4-metilfenilborónico (105 mg, 0,77 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (32 mg, 0,04 mmol), triciclohexilfosfina (24 mg, 0,08 mmol) y fosfato tripotásico (260 mg, 1,2 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (1 ml) se agitó a 140 °C durante 2 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g,

hexano:acetato de etilo = 0:100 a 100:0, gradiente) para obtener el compuesto del título (155 mg, 43 %) en forma de una sustancia oleosa de color pardo.

RMN <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,42-1,51 (2H, m), 1,54-1,59 (1H, m), 1,62-1,66 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,52 (1H, ddd, J = 15,6, 8,0, 2,2 Hz), 2,67 (1H, ddd, J = 15,6, 7,8, 2,0 Hz), 3,40 (2H, s), 3,52 (2H, dd, J = 17,0, 10,0 Hz), 4,09 (1H, ddd, J = 14,5, 8,2, 2,0 Hz), 4,34 (1H, ddd, J = 14,5, 7,8, 2,3 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,0 Hz).

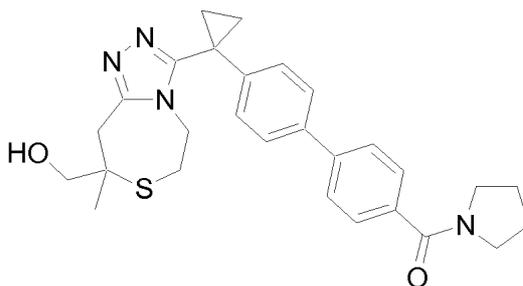
Ejemplo 12-2) {8-Metil-3-[1-(4'-metilbifenil-4-il)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazapein-8-il} metanol

Una solución del compuesto (155 mg, 0,3 mmol) obtenido en el Ejemplo 12-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 0,75 ml) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (119 mg, 98 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,40-1,46 (1H, m), 1,49-1,59 (2H, m), 1,61-1,67 (1H, m), 2,37-2,45 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,60 (1H, dd, J = 15,4, 8,0 Hz), 3,31 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,38 (2H, dd, J = 17,0, 11,9 Hz), 3,65 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,07-4,14 (1H, m), 4,43-4,48 (1H, m), 7,15 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,0 Hz).

EM (IEN) m/z: 406 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 13) (8-Metil-3-{1-[4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)bifenil-4-il]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**



Ejemplo 13-1) 8-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-8-metil-3-{1-[4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)bifenil-4-il]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

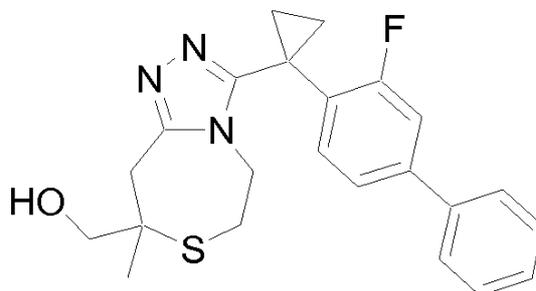
Una solución del compuesto (324 mg, 0,7 mmol) obtenido en el Ejemplo 1-2), ácido 4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenilborónico (32 mg, 0,77 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (32 mg, 0,04 mmol), triclorhexilfosfina (23 mg, 0,08 mmol) y fosfato tripotásico (260 mg, 1,19 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (1 ml) se agitó a 140 °C durante 2 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (385 mg, 91 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (500 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,42-1,53 (2H, m), 1,56-1,61 (1H, m), 1,63-1,68 (1H, m), 1,84-2,00 (4H, m), 2,55 (1H, dd, J = 15,5, 7,9 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 15,5, 7,9 Hz), 3,40 (2H, s), 3,46-3,57 (3H, m), 3,64-3,73 (2H, m), 4,06-4,15 (2H, m), 4,30-4,37 (1H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,59-7,65 (4H, m).

Ejemplo 13-2) (8-Metil-3-{1-[4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)bifenil-4-il]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol

Una solución del compuesto (385 mg, 0,64 mmol) obtenido en el Ejemplo 13-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 2 ml) en metanol (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (241 mg, 77 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,42-1,47 (1H, m), 1,50-1,67 (3H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 1,95-2,01 (2H, m), 2,35 (1H, t, J = 6,7 Hz), 2,38-2,44 (1H, m), 2,56-2,64 (1H, m), 3,30-3,39 (2H, m), 3,48 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,59-3,68 (4H, m), 4,07-4,15 (1H, m), 4,41-4,48 (1H, m), 7,15-7,18 (2H, m), 7,51-7,54 (2H, m), 7,56-7,61 (4H, m). EM (IEN) m/z: 489 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 14) {3-[1-(3-Fluorobifenil-4-il)ciclopropil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol****Ejemplo 14-1) (4-Bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo**

5 Una solución de bromuro de 4-bromo-2-fluorobencilo (26,8 g, 100 mmol) y cianuro sódico (5,4 g, 110 mmol) en etanol (40 ml) y agua (10 ml) se agitó a 100 °C durante 8,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (22,6 g, cuant.) en forma de una sustancia oleosa de color negro.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,73 (2H, s), 7,27-7,38 (3H, m).

**Ejemplo 14-2) 1-(4-bromo-2-fluorofenil)ciclopropanocarbonitrilo**

15 Una solución del compuesto (22,6 g, 23,36 mmol) obtenido en el Ejemplo 14-1), 1-bromo-2-cloroetano (18,9 g, 132 mmol), cloruro de benciltriethylamonio (0,48 g, 2,34 mmol) e hidróxido potásico (41,5 g, 739 mmol) en agua (40 ml) se agitó a 40 °C durante 9 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y una solución saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, hexano:acetato de etilo = 0:100 a 100:0, gradiente) para obtener el compuesto del título (24,6 g, 97 %) en forma de una sustancia oleosa de color negro.

20 RMN <sup>1</sup>H (500 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,38 (2H, m), 1,70 (2H, m), 7,20-7,32 (3H, m).

**Ejemplo 14-3) Ácido 1-(4-bromo-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico**

25 Una solución del compuesto (24,6 g, 102 mmol) obtenido en el Ejemplo 14-2) e hidróxido potásico (46 g, 820 mmol) en etanol (200 ml) y agua (40 ml) se calentó a reflujo durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se añadió ácido clorhídrico 5 N hasta que la mezcla de reacción se volvió ácida. El sólido depositado se recogió por filtración, se lavó con agua, y después se secó para obtener el compuesto del título (28,7 g, cuant.) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,23 (2H, m), 1,72 (2H, m), 7,10-7,15 (1H, m), 7,22-7,25 (2H, m).

**Ejemplo 14-4) 1-(4-Bromo-2-fluorofenil)ciclopropanocarbohidrazida**

30 Una solución del compuesto (26,55 g, 102,5 mmol) obtenido en el Ejemplo 14-3), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (21,6 g, 112,7 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (17,26 g, 112,7 mmol), trietilamina (42,9 ml, 307 mmol) y *tert*-butoxicarbonilhidrazida (16,3 g, 123 mmol) en N,N-dimetilformamida (400 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y una solución saturada de cloruro sódico saturado y después se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron una solución 4 M (60 ml) de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano y metanol (300 ml) al producto parcialmente purificado obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió diclorometano al residuo y la capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y una solución saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, se añadió hexano al producto parcialmente purificado obtenido y el sólido se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (11,6 g, 42 %) en forma de un sólido incoloro.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,06 (2H, m), 1,68 (2H, m), 3,60-3,68 (2H, m), 6,53 (1H, m), 7,21-7,33 (3H, m).

**Ejemplo 14-5) 3-[1-(4-Bromo-2-fluorofenil)ciclopropil]-8-(((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina**

45 Una solución del compuesto (2,73 g, 10 mmol) obtenido en el Ejemplo 14-4) y 7-(((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-7-metil-5-(metiltio)-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-tiazepina (3,2 g, 10 mmol) en n-butanol (50 ml) se agitó a 140 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, hexano:acetato de etilo = 0:100 a 100:0, gradiente) para obtener el compuesto del título (2,09 g, 40 %) en forma de un sólido incoloro.

5 RMN <sup>1</sup>H (500 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,01 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,89 (9H, s), 1,14 (3H, s), 1,42-1,51 (2H, m), 1,55-1,60 (1H, m), 1,63-1,70 (1H, m), 2,53-2,60 (1H, m), 2,72-2,78 (1H, m), 3,32-3,39 (2H, m), 3,46-3,52 (2H, m), 4,17-4,23 (1H, m), 4,43-4,49 (1H, m), 7,19-7,33 (3H, m).

Ejemplo 14-6) 3-[1-(4-Bromo-2-fluorofenil)ciclopropil]-8-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

10 Una solución del compuesto (421 mg, 0,8 mmol) obtenido en el Ejemplo 14-5), ácido fenilborónico (195 mg, 1,6 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (184 mg, 0,16 mmol) y carbonato potásico (221 mg, 1,6 mmol) en dimetoxietano (3,2 ml) y agua (0,8 ml) se agitó a 100 °C durante 7,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (191 mg, 46 %) en forma de un sólido incoloro.

15 RMN <sup>1</sup>H (500 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,01 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,89 (9H, s), 1,15 (3H, s), 1,47-1,57 (2H, m), 1,57-1,63 (1H, m), 1,66-1,72 (1H, m), 2,53-2,60 (1H, m), 2,69-2,76 (1H, m), 3,36 (2H, m), 3,46-3,52 (2H, m), 4,21-4,27 (1H, m), 4,49-4,55 (1H, m), 7,23-7,25 (1H, m), 7,31-7,39 (2H, m), 7,41-7,48 (3H, m), 7,51-7,56 (2H, m).

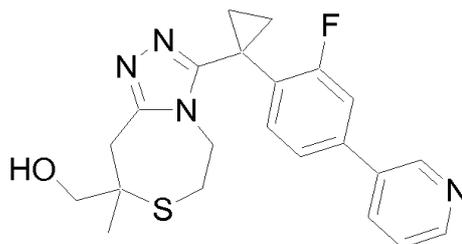
20 Ejemplo 14-7) {3-[1-(3-Fluorobifenil-4-il)ciclopropil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il} metanol

25 Una solución del compuesto (191 mg, 0,36 mmol) obtenido en el Ejemplo 14-6) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 2 ml) en metanol (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (161 mg, cuant.) en forma de un sólido incoloro.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,31 (3H, s), 1,45-1,50 (1H, m), 1,54-1,60 (2H, m), 1,68-1,74 (1H, m), 2,23 (1H, s a), 2,44-2,50 (1H, m), 2,55-2,62 (1H, m), 3,25-3,34 (3H, m), 3,58 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,17-4,24 (1H, m), 4,66-4,73 (1H, m), 7,24-7,28 (1H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,43-7,50 (3H, m), 7,52-7,56 (2H, m).

EM (IEN) m/z: 410 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 15) {3-[1-(2-Fluoro-4-piridin-3-ilfenil)ciclopropil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol**



35 Ejemplo 15-1) 8-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-3-[1-(2-fluoro-4-piridin-3-ilfenil)ciclopropil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

40 Una solución del compuesto (421 mg, 0,8 mmol) obtenido en el Ejemplo 14-5), ácido 3-piridilborónico (197 mg, 1,6 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (185 mg, 0,16 mmol) y carbonato potásico (221 mg, 1,6 mmol) en dimetoxietano (3,2 ml) y agua (0,8 ml) se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (344 mg, 82 %) en forma de un sólido incoloro.

45 RMN <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,02 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,89 (9H, s), 1,16 (3H, s), 1,48-1,63 (2H, m), 1,67-1,74 (2H, m), 2,55-2,63 (1H, m), 2,72-2,80 (1H, m), 3,36 (2H, s), 3,50 (2H, dd, J = 16,8, 10,2 Hz), 4,20-4,28 (1H, m), 4,50-4,57 (1H, m), 7,23-7,28 (1H, m), 7,31-7,35 (1H, m), 7,36-7,40 (1H, m), 7,50-7,54 (1H, m), 7,81-7,85 (1H, m), 8,60-8,64 (1H, m), 8,79-8,82 (1H, m).

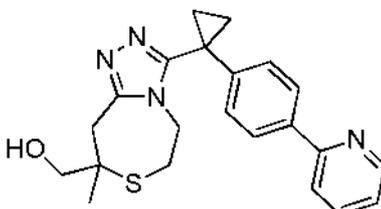
50

Ejemplo 15-2) {3-[1-(2-Fluoro-4-piridin-3-ilfenil)ciclopropil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol

Una solución del compuesto (517 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 15-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 2 ml) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (226 mg, 84 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,31 (3H, s), 1,46-1,54 (1H, m), 1,56-1,64 (2H, m), 1,69-1,75 (1H, m), 2,38-2,44 (1H, m), 2,48-2,55 (1H, m), 2,59-2,67 (1H, m), 3,26-3,36 (3H, m), 3,58 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,19-4,26 (1H, m), 4,65-4,72 (1H, m), 7,24-7,28 (1H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,54-7,56 (1H, m), 7,82-7,85 (1H, m), 8,61-8,63 (1H, m), 8,79-8,82 (1H, m). EM (IEN) m/z: 411 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 16) {8-Metil-3-[1-(4-piridin-2-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol**



Ejemplo 16-1) Ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico

Una solución de 4-bromofenilacetonitrilo (50,0 g, 255 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (26,5 ml, 319 mmol), cloruro de benciltrietilamonio (1,16 g, 5,10 mol) e hidróxido potásico (100 g, 1,79 mol) en agua (100 ml) se agitó a 50 °C durante 3 h. Se añadió etanol (400 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se neutralizó vertiéndola en ácido clorhídrico 5 N (360 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió éter de diisopropilo al residuo y el precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (50,4 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,23 (2H, c, J = 3,7 Hz), 1,67 (2H, c, J = 3,7 Hz), 7,22 (2H, dt, J = 8,6, 2,2 Hz), 7,43 (2H, dt, J = 8,6, 2,2 Hz).

Ejemplo 16-2) 2-[[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil]hidrazincarboxilato de *tert*-butilo

Una solución del compuesto (25,8 g, 107 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-1), 1-hidroxibenzotriazol (15,9 g, 118 mmol), trietilamina (37,4 ml, 268 mol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (22,6 g, 118 mmol) y *tert*-butoxicarbonilhidrazida (17,0 g, 129 mmol) en N,N-dimetilformamida (500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa de cloruro sódico en este orden y se secó con sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (36,2 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,10 (2H, c, J = 3,7 Hz), 1,45 (9H, s), 1,67 (2H, c, J = 3,7 Hz), 6,31 (1H, s a), 6,82 (1H, s a), 7,33-7,37 (2H, m a), 7,52 (2H, dt, J = 8,7, 2,2 Hz).

Ejemplo 16-3) 1-(4-Bromofenil)ciclopropanocarbohidrazida

Una solución del compuesto (855 g, 2,41 mol) obtenido en el Ejemplo 16-2) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1,25 l) en metanol (6,0 l) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (500 ml) al residuo a 0 °C, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, se añadió éter de diisopropilo al residuo, y el precipitado blanco se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (451 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,06 (2H, dd, J = 6,8, 3,7 Hz), 1,62 (2H, dd, J = 6,8, 3,7 Hz), 3,80 (2H, s a), 6,41 (1H, s a), 7,27 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,2 Hz).

Ejemplo 16-4) 3-[1-(4-Bromofenil)ciclopropil]-8-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución de 7-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-7-metil-5-(metiltio)-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-tiazapeina (34,4 g, 108 mmol) y el compuesto (27,5 g, 108 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-3) en 1-butanol (800 ml) se agitó a 140 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, 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:hexano = 1:1 a 1:0) para obtener el compuesto del título (36,3 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,09 (3H, s), 0,11 (3H, s), 0,95 (9H, s), 1,20 (3H, s), 1,50-1,60 (4H, m), 2,67 (1H, dd, J = 15,6, 7,3 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 15,6, 7,8 Hz), 3,41 (2H, dd, J = 34,7, 15,1 Hz), 3,57 (2H, c, J = 9,8 Hz), 4,29 (1H, dd, J = 14,6, 7,3 Hz), 4,38 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 7,07 (2H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,49 (2H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz).

Ejemplo 16-5) 8-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-8-metil-3-[1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (14,18 g, 27,89 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-4), bis(pinacolato)diboro (14,45 g, 55,78 mmol), complejo dicloruro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (2,28 g, 2,79 mmol) y acetato potásico (8,21 g, 83,66 mmol) en dioxano (140 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 70:30) para obtener el compuesto del título (15,31 g, 99 %) en forma de un sólido de color pardo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,17 (3H, s), 1,24 (6H, s), 1,27 (6H, s), 1,43-1,47 (2H, m), 1,58-1,63 (2H, m), 2,46 (1H, ddd, J = 15,6, 7,9, 2,2 Hz), 2,59 (1H, ddd, J = 15,6, 7,7, 1,8 Hz), 3,39 (2H, s), 3,50 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,53 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,03 (1H, ddd, J = 14,4, 7,9, 1,8 Hz), 4,26 (1H, ddd, J = 14,4, 7,7, 2,2 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,2 Hz).

Ejemplo 16-6) 8-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-8-metil-3-[1-(4-piridin-2-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 2-bromopiridina (243 mg, 2 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 100 °C durante 30 min en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (346 mg, 68 %) en forma de un sólido de color pardo.

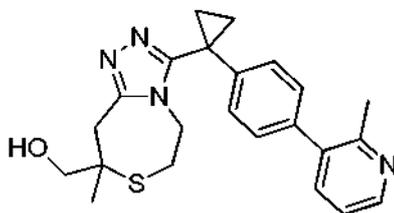
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,46-1,52 (2H, m), 1,57-1,68 (2H, m), 2,47-2,56 (1H, m), 2,62-2,69 (1H, m), 3,36-3,41 (2H, m), 3,52 (2H, dd, J = 15,8, 10,0 Hz), 4,03-4,10 (1H, m), 4,27-4,35 (1H, m), 7,15-7,20 (2H, m), 7,22-7,27 (1H, m), 7,68-7,71 (1H, m), 7,74-7,77 (1H, m), 7,90-7,94 (2H, m), 8,67-8,69 (1H, m).

Ejemplo 16-7) {8-Metil-3-[1-(4-piridin-2-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il} metanol

Una solución del compuesto (346 mg, 0,68 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-6) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 2 ml) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (254 mg, 95 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,31 (3H, s), 1,40-1,70 (4H, m), 2,33-2,41 (1H, m), 2,53-2,62 (1H, m), 3,27-3,40 (3H, m), 3,62 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,03-4,11 (1H, m), 4,37-4,44 (1H, m), 7,16-7,26 (3H, m), 7,68-7,72 (1H, m), 7,74-7,80 (1H, m), 7,91-7,95 (2H, m), 8,66-8,70 (1H, m).

EM (IEN) m/z: 393 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 17) {8-Metil-3-{1-[4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol**

5 Ejemplo 17-1) 8-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-8-metil-3-{1-[4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 3-bromo-2-metilpiridina (344 mg, 2 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 100 °C durante 30 min en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (388 mg, 72 %) en forma de un sólido de color pardo.

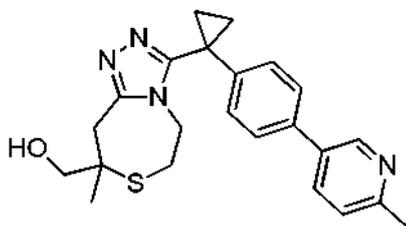
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,44-1,54 (2H, m), 1,57-1,62 (1H, m), 1,65-1,69 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,52-2,58 (1H, m), 2,65-2,73 (1H, m), 3,41 (2H, s), 3,53 (2H, dd, J = 17,8, 10,0 Hz), 4,09-4,15 (1H, m), 4,32-4,40 (1H, m), 7,12-7,61 (6H, m), 8,48-8,51 (1H, m).

15 Ejemplo 17-2) {8-Metil-3-{1-[4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol

Una solución del compuesto (388 mg, 0,75 mmol) obtenido en el Ejemplo 17-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 2 ml) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (204 mg, 67 %) en forma de un sólido incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34 (3H, s), 1,44-1,68 (4H, m), 2,40-2,50 (4H, m), 2,57-2,65 (1H, m), 3,31-3,39 (3H, m), 3,62 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,10-4,18 (1H, m), 4,43-4,50 (1H, m), 7,15-7,20 (3H, m), 7,24-7,27 (2H, m), 7,47-7,50 (1H, m), 8,49-8,52 (1H, m).

EM (IEN) m/z: 407 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 18) {8-Metil-3-{1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol**

30 Ejemplo 18-1) 8-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-8-metil-3-{1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 3-bromo-6-metilpiridina (344 mg, 2 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 100 °C durante 30 min en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (342 mg, 66 %) en forma de un sólido de color pardo.

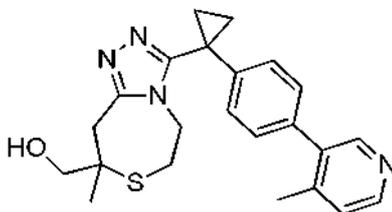
40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,42-1,52 (2H, m), 1,55-1,60 (1H, m), 1,62-1,70 (1H, m), 2,52-2,62 (4H, m), 2,66-2,74 (1H, m), 3,40 (2H, s), 3,53 (2H, dd, J = 18,2, 10,0 Hz), 4,05-4,12 (1H, m), 4,29-4,36 (1H, m), 7,15-7,19 (2H, m), 7,20-7,23 (1H, m), 7,46-7,50 (2H, m), 7,71-7,76 (1H, m), 8,67-8,70 (1H, m).

Ejemplo 18-2) {8-Metil-3-{1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol

Una solución del compuesto (342 mg, 0,66 mmol) obtenido en el Ejemplo 18-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 2 ml) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (215 mg, 81 %) en forma de un sólido incoloro.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,31 (3H, s), 1,41-1,45 (1H, m), 1,47-1,52 (1H, m), 1,54-1,65 (2H, m), 2,37-2,44 (1H, m), 2,56-2,64 (4H, m), 3,27-3,38 (3H, m), 3,57-3,62 (1H, m), 4,05-4,13 (1H, m), 4,38-4,45 (1H, m), 7,16-7,18 (2H, m), 7,21-7,25 (1H, m), 7,46-7,50 (2H, m), 7,73-7,78 (1H, m), 8,66-8,69 (1H, m).  
EM (IEN) m/z: 407 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **(Ejemplo 19) {8-Metil-3-{1-[4-(4-metilpiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol**



Ejemplo 19-1) 8-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-8-metil-3-{1-[4-(4-metilpiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 3-bromo-4-metilpiridina (344 mg, 2 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 100 °C durante 30 min en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (380 mg, 71 %) en forma de un sólido de color pardo.

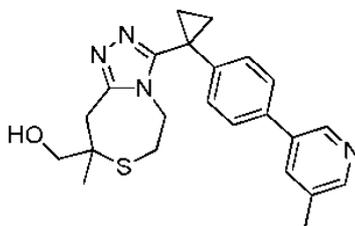
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,20 (3H, s), 1,44-1,55 (2H, m), 1,57-1,62 (1H, m), 1,66-1,70 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,52-2,60 (1H, m), 2,67-2,75 (1H, m), 3,41 (2H, s), 3,53 (2H, dd, J = 18,0, 10,2 Hz), 4,07-4,15 (1H, m), 4,32-4,40 (1H, m), 7,13-7,19 (3H, m), 7,22-7,27 (2H, m), 8,37-8,41 (1H, m), 8,42-8,46 (1H, m).

Ejemplo 19-2) {8-Metil-3-{1-[4-(4-metilpiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol

Una solución del compuesto (380 mg, 0,73 mmol) obtenido en el Ejemplo 19-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 2 ml) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (230 mg, 78 %) en forma de un sólido incoloro.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,45-1,50 (1H, m), 1,51-1,56 (1H, m), 1,58-1,67 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,41-2,48 (1H, m), 2,58-2,67 (1H, m), 3,30-3,43 (4H, m), 3,62 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,10-4,18 (1H, m), 4,42-4,49 (1H, m), 7,15-7,21 (3H, m), 7,24-7,27 (2H, m), 8,39 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 5,1 Hz).  
EM (IEN) m/z: 407 [M+H]<sup>+</sup>.

35 **(Ejemplo 20) {8-Metil-3-{1-[4-(5-metilpiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol**



Ejemplo 20-1) 3-{1-[4-(5-Bromopiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-8-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 3,5-dibromopiridina (947 mg, 4 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 100 °C durante 30 min en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (534 mg, 91 %) en forma de un sólido de color pardo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,20 (3H, s), 1,43-1,55 (2H, m), 1,58-1,63 (1H, m), 1,65-1,72 (1H, m), 2,52-2,60 (1H, m), 2,67-2,76 (1H, m), 3,40 (2H, s), 3,53 (2H, dd, J = 17,2, 9,8 Hz), 4,03-4,13 (1H, m), 4,28-4,36 (1H, m), 7,16-7,20 (2H, m), 7,46-7,50 (2H, m), 7,97-7,99 (1H, m), 8,63-8,66 (1H, m), 8,70-8,73 (1H, m).

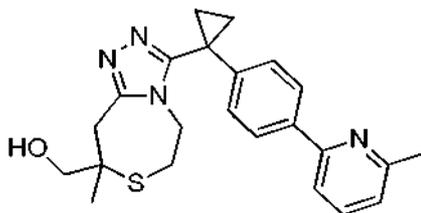
Ejemplo 20-2) {8-Metil-3-{1-[4-(5-metilpiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol

Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 20-1), una solución al 50 % (0,51 ml, 1,82 mmol) de trimetilboroxina en tetrahidrofurano, complejo dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) -diclorometano (74 mg, 0,09 mmol) y carbonato de cesio (594 mg, 1,82 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 130 °C durante 2 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó parcialmente por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente). Una solución del producto parcialmente purificado obtenido y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 2 ml) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (108 mg, 29 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34 (3H, s), 1,44-1,70 (4H, m), 2,39-2,47 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,59-2,67 (1H, m), 3,30-3,42 (3H, m), 3,60-3,68 (1H, m), 4,12 (1H, dd, J = 14,9, 8,5 Hz), 4,44 (1H, dd, J = 14,9, 7,0 Hz), 7,19-7,23 (2H, m), 7,50-7,54 (2H, m), 7,75-7,81 (1H, m), 8,44 (1H, s a), 8,65 (1H, s a).

EM (IEN) m/z: 407 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 21) {8-Metil-3-{1-[4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol**



Ejemplo 21-1) 8-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-8-metil-3-{1-[4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 6-bromo-2-picolina (344 mg, 2 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 100 °C durante 1 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (425 mg, 82 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (2H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,42-1,52 (2H, m), 1,56-1,68 (2H, m), 2,49-2,56 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,62-2,70 (1H, m), 3,39 (2H, s), 3,52 (2H, dd, J = 16,8, 10,6 Hz), 4,03-4,09 (1H, m), 4,25-4,35 (1H, m), 7,07-7,11 (1H, m), 7,14-7,18 (2H, m), 7,46-7,50 (1H, m), 7,60-7,65 (1H, m), 7,88-7,92 (2H, m).

Ejemplo 21-2) {8-Metil-3-{1-[4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol

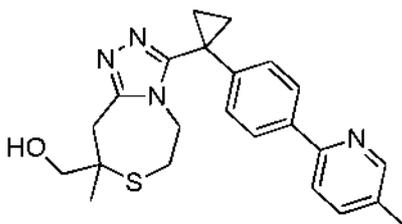
Una solución del compuesto (425 mg, 0,82 mmol) obtenido en el Ejemplo 21-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 2 ml) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por

cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (286 mg, 86 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,40-1,46 (1H, m), 1,51-1,69 (3H, m), 2,34-2,42 (1H, m), 2,55-2,65 (4H, m), 3,29-3,40 (3H, m), 3,61 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,03-4,12 (1H, m), 4,38-4,46 (1H, m), 7,09-7,13 (1H, m), 7,16-7,20 (2H, m), 7,47-7,51 (1H, m), 7,62-7,68 (1H, m), 7,90-7,95 (2H, m).

EM (IEN) m/z: 407 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 22) {8-Metil-3-{1-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol**



10 **Ejemplo 22-1) 8-((tert-butyl(dimethyl)silyloxy)methyl)-8-metil-3-{1-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina**

Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 6-bromo-3-picolina (344 mg, 2 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 100 °C durante 1 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (107 mg, 21 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,18 (3H, s), 1,43-1,68 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,48-2,56 (1H, m), 2,61-2,70 (1H, m), 3,39 (2H, s), 3,48-3,56 (2H, m), 4,02-4,10 (1H, m), 4,28-4,34 (1H, m), 7,15-7,19 (2H, m), 7,56-7,63 (2H, m), 7,87-7,92 (2H, m), 8,50-8,53 (1H, m).

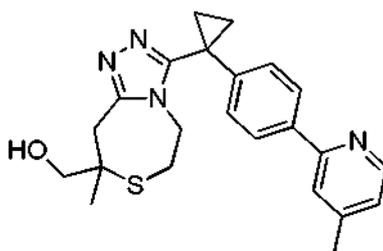
15 **Ejemplo 22-2) {8-Metil-3-{1-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol**

Una solución del compuesto (107 mg, 0,21 mmol) obtenido en el Ejemplo 22-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 2 ml) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (69 mg, 83 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,41-1,69 (4H, m), 2,35-2,43 (4H, m), 2,54-2,62 (1H, m), 3,27-3,38 (3H, m), 3,59-3,65 (1H, m), 4,04-4,13 (1H, m), 4,38-4,46 (1H, m), 7,17-7,22 (2H, m), 7,61-7,67 (2H, m), 7,90-7,96 (2H, m), 8,52-8,55 (1H, m).

EM (IEN) m/z: 407 [M+H]<sup>+</sup>.

25 **(Ejemplo 23) {8-Metil-3-{1-[4-(4-metilpiridin-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol** 23)



30 **Ejemplo 23-1) 8-((tert-butyl(dimethyl)silyloxy)methyl)-8-metil-3-{1-[4-(4-metilpiridin-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina**

Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 2-bromo-4-picolina (344 mg, 2 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml)

y agua (1 ml) se agitó a 100 °C durante 1 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (104 mg, 20 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,18 (3H, s), 1,41-1,69 (4H, m), 2,41 (3H, s), 2,45-2,56 (1H, m), 2,58-2,67 (1H, m), 3,35-3,40 (2H, m), 3,47-3,55 (2H, m), 3,99-4,10 (1H, m), 4,22-4,34 (1H, m), 7,03-7,08 (1H, m), 7,13-7,19 (2H, m), 7,50-7,52 (1H, m), 7,88-7,92 (2H, m), 8,51-8,54 (1H, m).

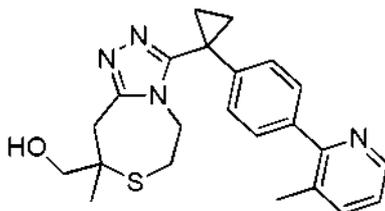
Ejemplo 23-2) {8-Metil-3-{1-[4-(4-metilpiridin-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol

- 10 Una solución del compuesto (104 mg, 0,2 mmol) obtenido en el Ejemplo 23-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 2 ml) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (47 mg, 58 %) en forma de un sólido incoloro.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (3H, s), 1,40-1,47 (1H, m), 1,53-1,71 (3H, m), 2,33-2,40 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,52-2,60 (1H, m), 3,28-3,40 (3H, m), 3,61 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,04-4,12 (1H, m), 4,38-4,45 (1H, m), 7,07-7,10 (1H, m), 7,17-7,21 (2H, m), 7,51-7,54 (1H, m), 7,91-7,94 (2H, m), 8,52-8,55 (1H, m).

- 20 EM (IEN) m/z: 407 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 24) {8-Metil-3-{1-[4-(3-metilpiridin-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol**



- 25 Ejemplo 24-1) 8-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-8-metil-3-{1-[4-(3-metilpiridin-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 2-bromo-3-picolina (344 mg, 2 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 100 °C durante 1 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (430 mg, 83 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

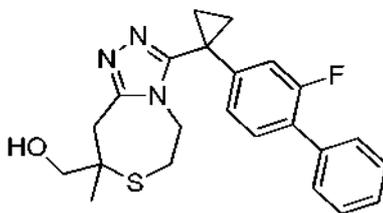
- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,44-1,53 (2H, m), 1,56-1,61 (1H, m), 1,64-1,69 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,51-2,60 (1H, m), 2,66-2,74 (1H, m), 3,39 (2H, s), 3,53 (2H, dd, J = 16,4, 9,8 Hz), 4,02-4,11 (2H, m), 4,27-4,36 (1H, m), 7,13-7,19 (3H, m), 7,42-7,48 (2H, m), 7,54-7,59 (1H, m), 8,48-8,52 (1H, m).

- 35 Ejemplo 24-2) {8-Metil-3-{1-[4-(3-metilpiridin-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol

Una solución del compuesto (430 mg, 0,83 mmol) obtenido en el Ejemplo 24-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 2 ml) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (284 mg, 85 %) en forma de un sólido incoloro.

- 40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,41-1,49 (1H, m), 1,51-1,67 (3H, m), 2,34 (3H, s), 2,38-2,46 (1H, m), 2,57-2,65 (1H, m), 3,28-3,40 (3H, m), 3,60 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,05-4,13 (1H, m), 4,39-4,46 (1H, m), 7,15-7,19 (2H, m), 7,24-7,26 (1H, m), 7,46-7,50 (2H, m), 7,59-7,66 (1H, m), 8,51-8,54 (1H, m).

- 45 EM (IEN) m/z: 407 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 25) {3-[1-(2-Fluorobifenil-4-il)ciclopropil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol****Ejemplo 25-1) 1-Bromo-4-(bromometil)-2-fluorobenceno**

- 5 Una solución de 4-bromo-3-fluorotolueno (11,34 g, 60 mmol), azobisisobutironitrilo (0,99 g, 6 mmol) y N-bromosuccinimida (11,75 g, 66 mmol) en tetracloruro de carbono (60 ml) se calentó a reflujo durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de Celite, y el disolvente en el filtrado se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, acetato de etilo:hexano = 0:100 a 100:0, gradiente) para obtener el compuesto del título (12,8 g, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,41 (2H, s), 7,04-7,08 (1H, m), 7,15-7,19 (1H, m), 7,49-7,54 (1H, m).

**Ejemplo 25-2) 1-(4-Bromo-3-fluorofenil)ciclopropanocarbohidrazida**

- 15 Una solución del compuesto (12,8 g, 47,8 mmol) obtenido en el Ejemplo 25-1) y cianuro sódico (2,58 g, 52,6 mmol) en etanol (20 ml) y agua (5 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida, y después se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron 1-bromo-2-cloroetano (18,9 g, 132 mmol), cloruro de benciltrietilamonio (0,48 g, 2,34 mmol), hidróxido potásico (41,5 g, 739 mmol) y agua (40 ml) al residuo y la mezcla se agitó a 50 °C durante 7,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y una solución saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron hidróxido potásico (21,4 g, 382 mmol), etanol (100 ml) y agua (25 ml) al residuo obtenido y la mezcla se calentó a reflujo durante 9 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió ácido clorhídrico 5 N hasta que la mezcla de reacción se volvió ácida, y después la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano, se secó con sulfato sódico anhidro, y después se filtró, y el disolvente en el filtrado se retiró por destilación a presión reducida. Se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (7,36 g, 38,9 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (5,88 g, 112,7 mmol), trietilamina (14,6 ml, 105 mmol), *tert*-butoxicarbonilhidrazida (5,53 g, 41,9 mmol), y N,N-dimetilformamida (100 ml) al residuo obtenido y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y una solución saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, acetato de etilo:diclorometano = 0:100 a 100:0, gradiente) para obtener el compuesto del título (4,17 g, 44 %) en forma de un sólido de color pardo.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,08 (2H, c, J = 3,6 Hz), 1,64 (2H, c, J = 3,6 Hz), 7,06-7,10 (1H, m), 7,14-7,18 (1H, m), 7,53-7,57 (1H, m).

**Ejemplo 25-3) 3-[1-(4-Bromo-3-fluorofenil)ciclopropil]-8-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina**

- 45 Una solución del compuesto (4,1 g, 15 mmol) obtenido en el Ejemplo 25-2) y 7-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-7-metil-5-(metiltio)-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-tiazepina (4,79 g, 15 mmol) en n-butanol (30 ml) se agitó a 140 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, acetato de etilo:diclorometano = 0:100 a 100:0, gradiente) para obtener el compuesto del título (3,47 g, 44 %) en forma de un sólido de color pardo.
- 50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,36-1,48 (2H, m), 1,55-1,70 (2H, m), 2,53-2,60 (1H, m), 2,72-2,79 (1H, m), 3,39 (2H, s), 3,53 (2H, dd, J = 14,7, 10,0 Hz), 4,02-4,10 (1H, m), 4,22-4,29 (1H, m), 6,74 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 9,8, 2,0 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,2, 7,0 Hz).

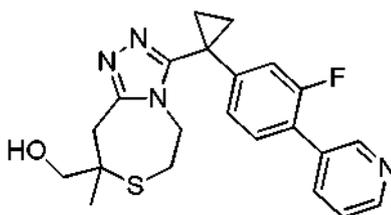
Ejemplo 25-4) {3-[1-(2-Fluorobifenil-4-il)ciclopropil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il} metanol

Una solución del compuesto (526 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 25-3), ácido fenilborónico (244 mg, 2,0 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2,0 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 100 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó parcialmente por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente). Una solución de este producto parcialmente purificado y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 2 ml) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (138 mg, 34 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34 (3H, s), 1,39-1,52 (2H, m), 1,60-1,65 (2H, m), 2,47-2,53 (1H, m), 2,68-2,74 (1H, m), 3,34 (1H, d, J = 29,8 Hz), 3,38-3,45 (2H, m), 3,66 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,11-4,18 (1H, m), 4,41-4,47 (1H, m), 6,85-6,88 (1H, m), 6,90-6,93 (1H, m), 7,36-7,39 (2H, m), 7,41-7,46 (2H, m), 7,49-7,52 (2H, m).

EM (IEN) m/z: 410 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 26) {3-[1-(3-Fluoro-4-piridin-3-ilfenil)ciclopropil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazapein-8-il}metanol**



Ejemplo 26-1) 8-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-[1-(3-fluoro-4-piridin-3-ilfenil)ciclopropil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

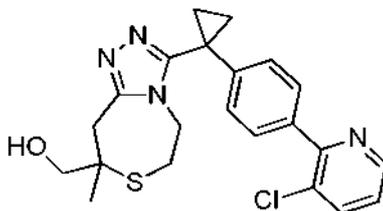
Una solución del compuesto (526 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 25-3), ácido 3-piridilborónico (244 mg, 2,0 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2,0 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 100 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (517 mg, 99 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,21 (3H, s), 1,43-1,75 (4H, m), 2,60-2,66 (1H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 3,41 (2H, s), 3,52-3,58 (2H, m), 4,09-4,14 (1H, m), 4,29-4,36 (1H, m), 6,87-6,97 (2H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,84-7,88 (1H, m), 8,60-8,62 (1H, m), 8,75-8,77 (1H, m).

Ejemplo 26-2) {3-[1-(3-Fluoro-4-piridin-3-ilfenil)ciclopropil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina-8-il}metanol

Una solución del compuesto (517 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 26-1), y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 2 ml) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (353 mg, 87 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34 (3H, s), 1,46-1,53 (2H, m), 1,61-1,69 (2H, m), 2,50-2,54 (1H, m), 2,71-2,76 (1H, m), 3,35 (1H, d, J = 15,1 Hz), 3,42 (2H, dd, J = 18,1, 11,7 Hz), 3,63 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,12-4,18 (1H, m), 4,39-4,44 (1H, m), 6,88-6,97 (2H, m), 7,36-7,39 (2H, m), 7,83-7,86 (1H, m), 8,59-8,62 (1H, m), 8,75-8,77 (1H, m). EM (IEN) m/z: 411 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 27) (3-{1-[4-(3-Cloropiridin-2-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**

5 Ejemplo 27-1) 8-(((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-3-{1-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

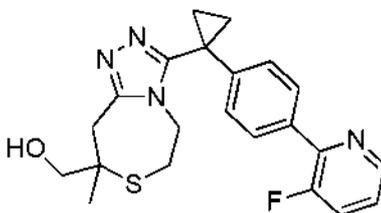
Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 2-bromo-3-cloropiridina (294 mg, 2 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (193 mg, 36 %) en forma de una sustancia oleosa de color negro.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,45-1,55 (2H, m), 1,57-1,62 (1H, m), 1,64-1,71 (1H, m), 2,51-2,59 (1H, m), 2,65-2,74 (1H, m), 3,39 (2H, s), 3,53 (2H, dd, J = 16,6, 10,0 Hz), 4,03-4,11 (1H, m), 4,27-4,35 (1H, m), 7,14-7,19 (2H, m), 7,20-7,25 (1H, m), 7,66-7,69 (2H, m), 7,77-7,81 (1H, m), 8,56-8,59 (1H, m).

Ejemplo 27-2) (3-{1-[4-(3-Cloropiridin-2-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina-8-il)metanol

20 Una solución del compuesto (193 mg, 0,36 mmol) obtenido en el Ejemplo 27-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (120 mg, 79 %) en forma de un sólido incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,46-1,51 (1H, m), 1,52-1,57 (1H, m), 1,58-1,63 (1H, m), 1,64-1,68 (1H, m), 2,40-2,46 (1H, m), 2,60-2,67 (1H, m), 3,32 (1H, d, J = 15,1 Hz), 3,39 (2H, dd, J = 18,6, 11,7 Hz), 3,65 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,07-4,14 (1H, m), 4,40-4,47 (1H, m), 7,17-7,20 (2H, m), 7,21-7,24 (1H, m), 7,68-7,71 (2H, m), 7,78-7,81 (1H, m), 8,57-8,59 (1H, m).

**(Ejemplo 28) (3-{1-[4-(3-Fluoropiridin-2-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**

35 Ejemplo 28-1) 8-(((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-3-{1-[4-(3-fluoropiridin-2-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 2-cloro-3-fluoropiridina (201 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (359 mg, 68 %) en forma de una sustancia oleosa de color negro.

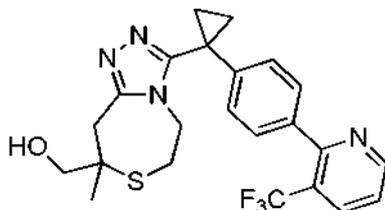
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,45-1,54 (2H, m), 1,58-1,63 (1H, m), 1,65-1,70 (1H, m), 2,50-2,58 (1H, m), 2,63-2,72 (1H, m), 3,40 (2H, s), 3,53 (2H, dd, J = 16,4, 10,2 Hz), 4,03-4,11 (1H, m), 4,27-4,35 (1H, m), 7,16-7,20 (2H, m), 7,24-7,29 (1H, m), 7,45-7,51 (1H, m), 7,90-7,93 (2H, m), 8,48-8,52 (1H, m).

5 Ejemplo 28-2) (3-{1-[4-(3-Fluoropiridin-2-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol

Una solución del compuesto (359 mg, 0,68 mmol) obtenido en el Ejemplo 28-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (260 mg, 93 %) en forma de un sólido incoloro.

10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,46-1,50 (1H, m), 1,52-1,57 (1H, m), 1,59-1,63 (1H, m), 1,64-1,68 (1H, m), 2,40-2,45 (1H, m), 2,60-2,68 (1H, m), 3,32 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,35-3,43 (2H, m), 3,65 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,07-4,14 (1H, m), 4,40-4,46 (1H, m), 7,17-7,20 (2H, m), 7,21-7,25 (1H, m), 7,68-7,70 (2H, m), 7,78-7,81 (1H, m), 8,57-8,59 (1H, m). EM (IEN) m/z: 411 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 29) [8-Metil-3-(1-{4-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**



20 Ejemplo 29-1) 8-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi]metil}-8-metil-3-(1-{4-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

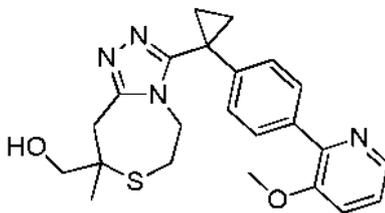
Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 2-bromo-3-trifluorometilpiridina (338 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (535 mg, 93 %) en forma de una sustancia oleosa de color negro.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,46-1,54 (2H, m), 1,59-1,63 (1H, m), 1,64-1,70 (1H, m), 2,46-2,54 (1H, m), 2,60-2,68 (1H, m), 3,38-3,40 (2H, m), 3,39 (2H, s), 4,03-4,12 (1H, m), 4,27-4,34 (1H, m), 7,14-7,19 (2H, m), 7,40-7,47 (3H, m), 8,05-8,09 (1H, m), 8,81-8,85 (1H, m).

30 Ejemplo 29-2) [8-Metil-3-(1-{4-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol

Una solución del compuesto (535 mg, 0,93 mmol) obtenido en el Ejemplo 29-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (280 mg, 65 %) en forma de un sólido incoloro.

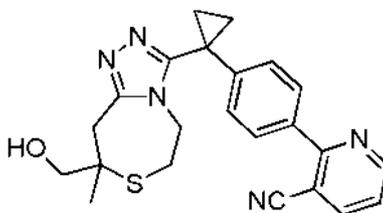
35 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,43-1,48 (1H, m), 1,53-1,61 (2H, m), 1,67-1,73 (1H, m), 2,35-2,41 (1H, m), 2,54-2,61 (1H, m), 3,29-3,42 (3H, m), 3,65 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,06-4,14 (1H, m), 4,39-4,46 (1H, m), 7,17-7,21 (2H, m), 7,41-7,47 (3H, m), 8,06-8,10 (1H, m), 8,81-8,84 (1H, m). EM (IEN) m/z: 461 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 30) (3-{1-[4-(3-Metoxipiridin-2-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**

5 Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 2-bromo-3-metoxipiridina (290 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener un producto parcialmente purificado (589 mg, cuant.) en forma de una sustancia oleosa de color pardo. Este producto parcialmente purificado se disolvió en una solución 4 M de ácido clorhídrico (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (280 mg, 65 %) en forma de un sólido incoloro.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,36 (3H, s), 1,45-1,52 (1H, m), 1,54-1,63 (2H, m), 1,64-1,70 (1H, m), 2,40-2,48 (1H, m), 2,51 (1H, t, J = 6,7 Hz), 2,60-2,68 (1H, m), 3,35 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,38-3,43 (2H, m), 3,64 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,90 (3H, s), 4,09-4,17 (1H, m), 4,43-4,49 (1H, m), 7,18-7,21 (2H, m), 7,26-7,34 (2H, m), 7,91-7,93 (2H, m), 8,32-8,35 (1H, m). EM (IEN) m/z: 423 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**(Ejemplo 31) 2-(4-{1-[8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)nicotinonitrilo**

25 Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 2-cloronicotinonitrilo (290 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó parcialmente por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente). Una solución de este producto parcialmente purificado (444 mg, 0,83 mmol) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (286 mg, 82 %) en forma de un sólido incoloro.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,45-1,52 (1H, m), 1,55-1,64 (2H, m), 1,67-1,73 (1H, m), 2,37 (1H, s a), 2,41 (1H, ddd, J = 15,5, 6,5, 1,4 Hz), 2,57 (1H, ddd, J = 15,4, 9,8, 1,4 Hz), 3,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,37 (2H, s), 3,61 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,10 (1H, ddd, J = 14,8, 9,8, 1,4 Hz), 4,42 (1H, ddd, J = 14,8, 6,5, 1,4 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 7,8, 4,7 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 7,8, 2,0 Hz), 8,87 (1H, dd, J = 4,7, 2,0 Hz).

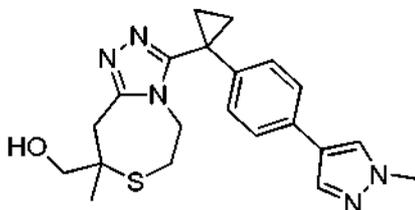
35 EM (IEN) m/z: 418 [M+H]<sup>+</sup>.

40

45

(Ejemplo 32) (8-Metil-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol

[02441



5 Ejemplo 32-1) 8-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-8-metil-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-4), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (312 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (373 mg, 73 %) en forma de una sustancia espumosa incolora.

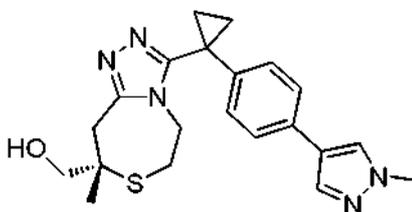
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,04 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,18 (3H, s), 1,38-1,47 (2H, m), 1,53-1,63 (2H, m), 2,46-2,54 (1H, m), 2,60-2,68 (1H, m), 3,38 (2H, s), 3,48-3,55 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,03-4,11 (1H, m), 4,28-4,35 (1H, m), 7,05-7,09 (2H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,71 (1H, s).

15 Ejemplo 32-2) (8-Metil-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol

Una solución del compuesto (373 mg, 0,73 mmol) obtenido en el Ejemplo 32-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (297 mg, cuant.) en forma de un sólido incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (3H, s), 1,35-1,41 (1H, m), 1,45-1,54 (2H, m), 1,60-1,66 (9H, m), 1,69 (1H, s a), 2,34-2,40 (1H, m), 2,55 (1H, ddd, J = 15,6, 9,8, 1,6 Hz), 3,29-3,49 (3H, m), 3,60 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,94 (3H, s), 4,06-4,12 (1H, m), 4,41-4,46 (1H, m), 7,08-7,11 (2H, m), 7,37-7,40 (2H, m), 7,59 (1H, s), 7,73 (1H, s).  
EM (IEN) m/z: 396 [M+H]<sup>+</sup>.

(Ejemplo 33) {(8*S*)-8-Metil-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol



35 Ejemplo 33-1) (8*S*)-8-({*t*-Butil(dimetil)silil]oxi)metil)-8-metil-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

El compuesto (200 mg, 0,43 mmol) obtenido en el Ejemplo 3-2), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (100 mg, 0,47 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (20 mg, 0,02 mmol), triciclohexilfosfina (15 mg, 0,05 mmol) y fosfato tripotásico (160 mg, 0,73 mmol) se disolvieron en un disolvente mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml), y la mezcla se agitó a 140 °C durante 2 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) y se separó en capas orgánicas y acuosas mediante la adición de hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se

retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: metanol/acetato de etilo = 0 % a 20 %) para obtener el compuesto del título (140 mg, 64 %) en una forma sólida de color amarillo claro.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,18 (3H, s), 1,37-1,47 (2H, m), 1,52-1,64 (2H, m), 2,51 (1H, ddd, J = 15,6, 7,8, 2,3 Hz), 2,64 (1H, ddd, J = 15,5, 7,9, 2,1 Hz), 3,38 (2H, s), 3,51 (2H, dd, J = 17,6, 10,2 Hz), 3,94 (3H, s), 4,07 (1H, ddd, J = 14,5, 7,8, 2,0 Hz), 4,32 (1H, ddd, J = 14,6, 7,9, 2,2 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,58 (1H, s), 7,72 (1H, s).

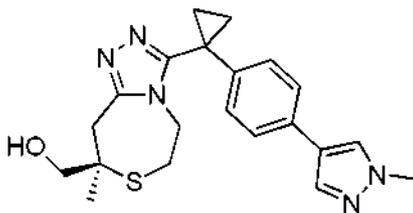
Ejemplo 33-2) {(8S)-8-Metil-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol

10 El compuesto (280 mg, 0,55 mmol) obtenido en el Ejemplo 33-1) se disolvió en metanol (3 ml). Se añadió una solución 4 N (1,37 ml) de ácido clorhídrico en dioxano a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró por destilación, el residuo se disolvió en un disolvente mezcla de cloruro de metileno (50 ml) y metanol (2 ml), y la mezcla se separó en capas orgánicas y acuosas mediante la adición de hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: metanol/acetato de etilo = 0 % a 50 %) para obtener el compuesto del título (175 mg, 81 %) en una forma sólida incolora.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (3H, s), 1,35-1,41 (1H, m), 1,45-1,55 (2H, m), 1,59-1,67 (1H, m), 2,37 (1H, ddd, J = 15,6, 6,3, 1,6 Hz), 2,55 (1H, ddd, J = 16,4, 10,2, 1,6 Hz), 3,31 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,36 (2H, d, J = 3,9 Hz), 3,60 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,94 (3H, s), 4,09 (1H, ddd, J = 14,9, 9,8, 1,6 Hz), 4,44 (1H, ddd, J = 14,9, 6,3, 1,6 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,59 (1H, s), 7,73 (1H, s).

20 EM (IEN) m/z: 396,18596 (M+H)+.

**(Ejemplo 34) {(8R)-8-Metil-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol**



25 Ejemplo 34-1) (8R)-8-({[t-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-8-metil-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

El compuesto (255 mg, 0,55 mmol) obtenido en el Ejemplo 4-2), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (126 mg, 0,60 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (25 mg, 0,03 mmol), triciclohexilfosfina (29 mg, 0,07 mmol) y fosfato tripotásico (205 mg, 0,93 mmol) se disolvieron en un disolvente mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml), y la mezcla se agitó a 140 °C durante 2 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con cloruro de metileno (60 ml) y se separó en capas orgánicas y acuosas mediante la adición de hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: metanol/acetato de etilo = 0 % a 20 %) para obtener el compuesto del título (283 mg, cuant.) en una forma sólida incolora.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,04 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,18 (3H, s), 1,38-1,47 (2H, m), 1,52-1,63 (2H, m), 2,51 (1H, ddd, J = 15,6, 7,8, 2,3 Hz), 2,64 (1H, ddd, J = 15,6, 7,8, 2,0 Hz), 3,38 (2H, s), 3,52 (2H, dd, J = 17,2, 9,8 Hz), 3,94 (3H, s), 4,07 (1H, ddd, J = 14,5, 8,2, 2,0 Hz), 4,32 (1H, ddd, J = 14,4, 7,9, 2,1 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,58 (1H, s), 7,72 (1H, s).

Ejemplo 34-2) {(8R)-8-Metil-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol

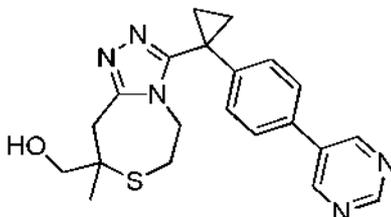
45 El compuesto (403 mg, 0,79 mmol) obtenido en el Ejemplo 34-1) se disolvió en metanol (4 ml). Se añadió una solución 4 N (1,98 ml) de ácido clorhídrico en dioxano se añadió a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró por destilación, el residuo se disolvió en un disolvente mezcla de cloruro de metileno (50 ml) y metanol (2 ml), y la mezcla se separó en capas orgánicas y acuosas mediante la adición de hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico and después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: metanol/acetato de etilo = 0 % a 50 %) para obtener el compuesto del título (228 mg, 73 %) en una forma sólida incolora.

50

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (3H, s), 1,35-1,41 (1H, m), 1,45-1,55 (2H, m), 1,59-1,68 (1H, m), 2,37 (1H, ddd, J = 15,2, 6,3, 1,2 Hz), 2,55 (1H, ddd, J = 15,6, 9,8, 1,2 Hz), 3,31 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,37 (2H, d, J = 3,9 Hz), 3,60 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,94 (3H, s), 4,09 (2H, ddd, J = 14,5, 9,8, 1,2 Hz), 4,44 (1H, ddd, J = 14,9, 6,3, 1,2 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,59 (1H, s), 7,73 (1H, s).

5 EM (IEN) m/z: 396,18512 (M+H)<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 35) {8-Metil-3-[1-(4-pirimidin-5-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol**



10 Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 5-bromopirimidina (243 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó

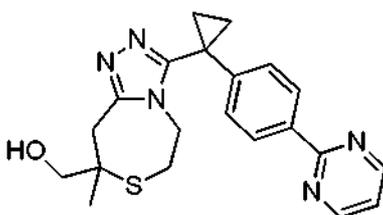
15 parcialmente por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 30:70, gradiente) para obtener un sólido incoloro (313 mg). El producto parcialmente purificado obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) y metanol (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a

20 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (241 mg, 61 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,45-1,49 (1H, m), 1,51-1,55 (1H, m), 1,60-1,69 (2H, m), 2,42-2,50 (1H, m), 2,64-2,70 (1H, m), 3,34 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,41 (2H, dd, J = 15,2, 12,1 Hz), 3,62 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,09-4,16 (1H, m), 4,38-4,45 (1H, m), 7,22-7,25 (2H, m), 7,50-7,54 (2H, m), 8,92 (2H, s), 9,20 (1H, s).

25 EM (IEN) m/z: 394 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 36) {8-Metil-3-[1-(4-pirimidin-2-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol**



30 Ejemplo 36-1) 8-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-8-metil-3-[1-(4-pirimidin-2-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 2-cloropirimidina (171 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (397 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

35

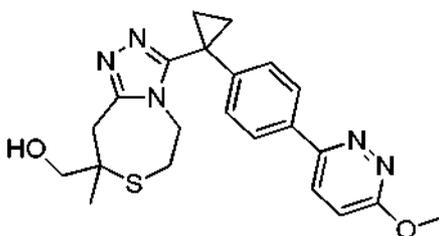
40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,50-1,53 (2H, m), 1,60-1,68 (2H, m), 2,51 (1H, ddd, J = 15,5, 7,8, 2,1 Hz), 2,64 (1H, ddd, J = 15,5, 7,9, 2,1 Hz), 3,40 (2H, s), 3,50 (1H, d, J = 10,0 Hz), 3,54 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,07 (1H, ddd, J = 14,4, 7,9, 2,1 Hz), 4,31 (1H, ddd, J = 14,4, 7,8, 2,1 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, t, J = 5,1 Hz), 8,36 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,79 (2H, d, J = 5,1 Hz).

Ejemplo 36-2) {8-Metil-3-[1-(4-pirimidin-2-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazapein-8-il} metanol

Una solución del compuesto (397 mg, 0,78 mmol) obtenido en el Ejemplo 36-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (191 mg, 62 %) en forma de un sólido incoloro.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (3H, s), 1,44-1,49 (1H, m), 1,54-1,62 (2H, m), 1,67-1,73 (1H, m), 2,37 (1H, ddd, J = 15,6, 6,5, 1,4 Hz), 2,58 (1H, ddd, J = 15,6, 9,8, 1,6 Hz), 3,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,36 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,40 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,62 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,10 (1H, ddd, J = 14,7, 9,8, 1,6 Hz), 4,41 (1H, ddd, J = 14,7, 6,5, 1,4 Hz), 7,20 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,37 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,80 (2H, d, J = 4,8 Hz).  
EM (IEN) m/z: 394 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **(Ejemplo 37) (3-{1-[4-(6-Metoxipiridazin-3-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**



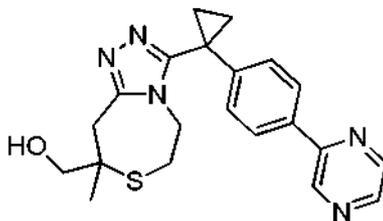
Ejemplo 37-1) 8-(((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-3-{1-[4-(6-cloropiridazin-3-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

20 Una solución del compuesto (1,39 mg, 2,5 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 3,6-dicloropiridazina (1,49 mg, 10 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (577 mg, 0,5 mmol) y carbonato potásico (691 mg, 5 mmol) en dimetoxietano (10 ml) y agua (2,5 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (647 mg, 48 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.  
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (2H, s), 0,91 (9H, s), 1,20 (3H, s), 1,49-1,56 (2H, m), 1,61-1,72 (2H, m), 2,51-2,58 (1H, m), 2,67-2,73 (1H, m), 3,41 (2H, s), 3,50-3,57 (2H, m), 4,03-4,10 (1H, m), 4,25-4,32 (1H, m), 7,18-7,22 (2H, m), 7,70-7,71 (1H, m), 7,98-8,02 (2H, m), 9,00-9,02 (1H, m).

30 Ejemplo 37-2) (3-{1-[4-(6-Metoxipiridazin-3-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol

Una solución del compuesto (1,35 mg, 2,5 mmol) obtenido en el Ejemplo 37-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 2,5 ml) en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (498 mg, 47 %) en forma de un sólido incoloro.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (3H, s), 1,43-1,49 (1H, m), 1,52-1,57 (1H, m), 1,58-1,63 (1H, m), 1,65-1,70 (1H, m), 2,40 (1H, ddd, J = 15,5, 6,5, 1,1 Hz), 2,53 (1H, s a), 2,61 (1H, ddd, J = 15,5, 9,7, 1,6 Hz), 3,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,38 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,41 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,61 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,03 (3H, s), 4,10 (1H, ddd, J = 14,7, 9,7, 1,1 Hz), 4,39 (1H, ddd, J = 14,7, 6,5, 1,6 Hz), 7,07 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,83 (1H, d, J = 0,8 Hz).  
40 EM (IEN) m/z: 424 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 38) {8-Metil-3-[1-(4-pirazin-2-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol**

5 Ejemplo 38-1) 8-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-8-metil-3-[1-(4-pirazin-2-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), cloropirazina (231 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (217 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

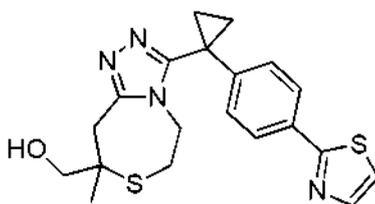
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,47-1,55 (2H, m), 1,61-1,70 (2H, m), 2,50-2,58 (1H, m), 2,65-2,72 (1H, m), 3,40 (2H, s), 3,49-3,57 (2H, m), 4,04-4,13 (1H, m), 4,27-4,35 (1H, m), 7,19-7,23 (2H, m), 7,93-7,97 (2H, m), 8,50-8,51 (1H, m), 8,61-8,63 (1H, m), 8,99-9,01 (1H, m).

Ejemplo 38-2) {8-Metil-3-[1-(4-pirazin-2-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol

20 Una solución del compuesto (217 mg, 0,43 mmol) obtenido en el Ejemplo 38-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (176 mg, cuant.) en forma de un sólido incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,45-1,50 (1H, m), 1,53-1,58 (1H, m), 1,59-1,64 (1H, m), 1,66-1,71 (1H, m), 2,31 (1H, s a), 2,41 (1H, ddd, J = 15,6, 6,5, 1,4 Hz), 2,62 (1H, ddd, J = 15,6, 9,8, 1,4 Hz), 3,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,36 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,41 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,62 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,11 (1H, ddd, J = 14,7, 9,8, 1,4 Hz), 4,42 (1H, ddd, J = 14,7, 6,5, 1,4 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,62 (1H, dd, J = 2,3, 1,4 Hz), 9,01 (1H, d, J = 1,4 Hz) .

30 EM (IEN) m/z: 394 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 39) (8-Metil-3-[1-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**

35 Ejemplo 39-1) 8-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-8-metil-3-[1-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

40 Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 2-bromotiazol (246 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó

por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (237 mg, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,44-1,53 (2H, m), 1,59-1,69 (2H, m), 2,49-2,56 (1H, m), 2,63-2,71 (1H, m), 3,40 (2H, s), 3,48-3,56 (2H, m), 4,03-4,11 (1H, m), 4,25-4,34 (1H, m), 7,12-7,16 (2H, m), 7,32-7,34 (1H, m), 7,85-7,89 (3H, m).

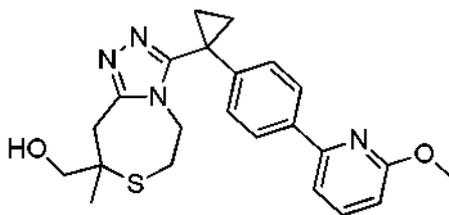
Ejemplo 39-2) (8-Metil-3-{1-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazapein-8-il) metanol

Una solución del compuesto (237 mg, 0,46 mmol) obtenido en el Ejemplo 39-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (184 mg, cuant.) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (3H, s), 1,42-1,48 (1H, m), 1,51-1,61 (2H, m), 1,65-1,71 (1H, m), 2,40 (1H, ddd, J = 15,6, 6,5, 1,2 Hz), 2,61 (1H, ddd, J = 15,6, 9,7, 1,2 Hz), 3,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,38 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,42 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,61 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,11 (1H, ddd, J = 14,8, 9,7, 1,2 Hz), 4,39 (1H, ddd, J = 14,8, 6,5, 1,2 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,34 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,86 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,6 Hz).

EM (IEN) m/z: 399 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 40) (3-{1-[4-(6-Metoxipiridin-2-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**



Ejemplo 40-1) 8-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-{1-[4-(6-metoxipiridin-2-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 2-bromo-6-metoxipiridina (290 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (426 mg, 79 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

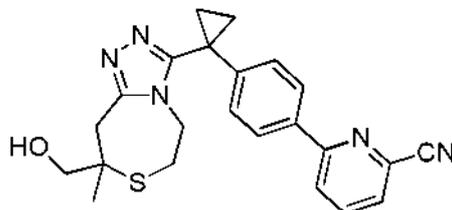
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,06 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,92 (9H, s), 1,20 (3H, s), 1,45-1,53 (2H, m), 1,58-1,62 (1H, m), 1,65-1,69 (1H, m), 2,51-2,57 (1H, m), 2,64-2,71 (1H, m), 3,40 (2H, s), 3,50-3,57 (2H, m), 4,03 (3H, s), 4,06-4,12 (1H, m), 4,29-4,36 (1H, m), 6,67-6,70 (1H, m), 7,14-7,18 (2H, m), 7,30-7,32 (1H, m), 7,60-7,64 (1H, m), 7,96-7,99 (2H, m).

Ejemplo 40-2) (3-{1-[4-(6-Metoxipiridin-2-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol

Una solución del compuesto (426 mg, 0,79 mmol) obtenido en el Ejemplo 40-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (320 mg, 95 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,40-1,47 (1H, m), 1,49-1,61 (2H, m), 1,63-1,70 (1H, m), 2,40 (1H, ddd, J = 15,5, 6,5, 1,3 Hz), 2,46 (1H, s a), 2,60 (1H, ddd, J = 15,5, 9,9, 1,3 Hz), 3,32 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,37 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,40 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,61 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,02 (3H, s), 4,10 (1H, ddd, J = 14,7, 9,9, 1,3 Hz), 4,43 (1H, ddd, J = 14,7, 6,5, 1,3 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,62 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,99 (2H, d, J = 8,4 Hz).

EM (IEN) m/z: 423 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 41) 6-(4-{1-[8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)piridina-2-carbonitrilo**

5 Ejemplo 41-1) 6-(4-{1-[8-({ *tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)piridina-2-carbonitrilo

Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 6-bromo-2-cianopiridina (283 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (466 mg, 88 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

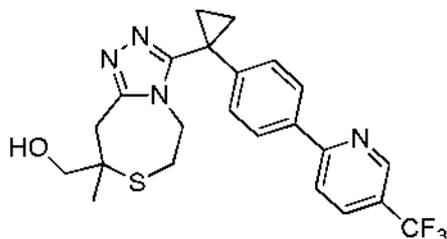
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,47-1,54 (2H, m), 1,61-1,70 (2H, m), 2,54 (1H, ddd, J = 15,6, 7,8, 2,4 Hz), 2,69 (1H, ddd, J = 15,6, 7,8, 2,0 Hz), 3,40 (2H, s), 3,51 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,55 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,07 (1H, ddd, J = 14,4, 7,8, 2,0 Hz), 4,31 (1H, ddd, J = 14,4, 7,8, 2,4 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 7,3, 1,5 Hz), 7,86-7,92 (2H, m), 7,96 (2H, d, J = 8,5 Hz).

20 Ejemplo 41-2) 6-(4-{1-[8-(hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)piridina-2-carbonitrilo

Una solución del compuesto (466 mg, 0,88 mmol) obtenido en el Ejemplo 41-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (334 mg, 91 %) en forma de un sólido incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34 (3H, s), 1,44-1,49 (1H, m), 1,54-1,63 (2H, m), 1,66-1,70 (1H, m), 2,22 (1H, s a), 2,42 (1H, ddd, J = 15,5, 6,3, 1,8 Hz), 2,62 (1H, ddd, J = 15,5, 9,9, 1,7 Hz), 3,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,38 (2H, s), 3,63 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,12 (1H, ddd, J = 14,5, 9,9, 1,7 Hz), 4,44 (1H, ddd, J = 14,5, 6,3, 1,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,85-7,98 (5H, m).

30 EM (IEN) m/z: 418 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 42) [8-Metil-3-(1-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil}ciclopropil)-5,6,8,9-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il]metanol**

35 Ejemplo 42-1) 8-({ *tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-8-metil-3-(1-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil}ciclopropil)-5,6,8,9-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

40 Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 2-cloro-5-trifluorometil piridina (272 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de

cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (574 mg, cuant.) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

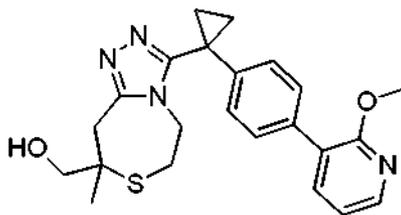
- 5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,47-1,54 (2H, m), 1,60-1,70 (2H, m), 2,51-2,58 (1H, m), 2,65-2,71 (1H, m), 3,40 (2H, s), 3,49-3,56 (2H, m), 4,04-4,10 (2H, m), 4,28-4,34 (1H, m), 7,18-7,22 (2H, m), 7,79-7,82 (1H, m), 7,95-7,99 (3H, m), 8,91-8,93 (1H, m).

Ejemplo 42-2) [8-Metil-3-(1-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil]ciclopropil)-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il]metanol

- 10 Una solución del compuesto (574 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 42-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (311 mg, 68 %) en forma de un sólido incoloro.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,44-1,50 (1H, m), 1,53-1,58 (1H, m), 1,58-1,63 (1H, m), 1,67-1,71 (1H, m), 2,30 (1H, s a), 2,41 (1H, ddd, J = 15,6, 6,5, 1,5 Hz), 2,61 (1H, ddd, J = 15,6, 9,9, 1,5 Hz), 3,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,36 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,40 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,62 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,11 (1H, ddd, J = 14,8, 9,9, 1,5 Hz), 4,42 (1H, ddd, J = 14,8, 6,5, 1,5 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,93 (1H, t, J = 1,2 Hz).  
EM (IEN) m/z: 461 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 43) (3-{1-[4-(2-Metoxipiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**



- 25 Ejemplo 43-1) 8-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-3-{1-[4-(2-metoxipiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

- 30 Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 3-bromo-2-metoxipiridina (293 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (315 mg, 59 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,06 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,47-1,63 (4H, m), 2,54-2,63 (1H, m), 2,74-2,81 (1H, m), 3,24-3,60 (4H, m), 3,96 (3H, s), 4,08-4,17 (1H, m), 4,34-4,41 (1H, m), 6,97-7,01 (1H, m), 7,09-7,13 (2H, m), 7,47-7,51 (2H, m), 7,58-7,62 (1H, m), 8,12-8,15 (1H, m).

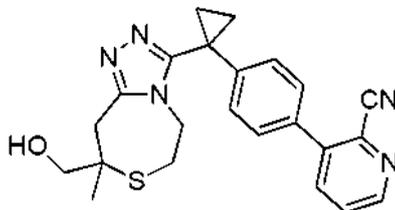
- 40 Ejemplo 43-2) (3-{1-[4-(2-Metoxipiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol

- Una solución del compuesto (315 mg, 0,59 mmol) obtenido en el Ejemplo 43-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (279 mg, cuant.) en forma de un sólido incoloro.

- 45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,45-1,51 (2H, m), 1,56-1,63 (2H, m), 2,27 (1H, s a), 2,43 (1H, dd, J = 15,3, 5,7 Hz), 2,62 (1H, dd, J = 15,3, 9,8 Hz), 3,32 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,35 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,39 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,62 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,96 (3H, s), 4,12 (1H, dd, J = 14,6, 9,8 Hz), 4,46 (1H, dd, J = 14,6, 5,7 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 7,4, 5,1 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,58 (1H, dt, J = 7,4, 1,0 Hz), 8,15 (1H, dt, J = 5,1,

1,0 Hz). EM (IEN) m/z: 423 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 44) 3-(4-{1-[8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)piridin-2-carbonitrilo**



5 **Ejemplo 44-1) 3-(4-{1-[8-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)piridin-2-carbonitrilo**

Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 3-bromopiridina-2-carbonitrilo (283 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (421 mg, 79 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,47-1,57 (2H, m), 1,61-1,66 (1H, m), 1,68-1,73 (1H, m), 2,53-2,62 (1H, m), 2,69-2,77 (1H, m), 3,40 (2H, s), 3,49-3,57 (2H, m), 4,06-4,13 (1H, m), 4,29-4,37 (1H, m), 7,20-7,24 (2H, m), 7,47-7,52 (2H, m), 7,56-7,60 (1H, m), 7,82-7,85 (1H, m), 8,69-8,71 (1H, m).

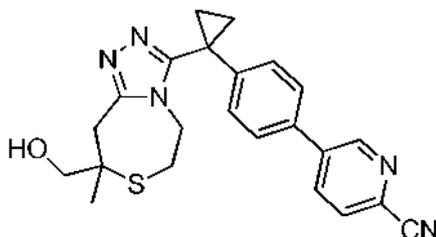
20 **Ejemplo 44-2) 3-(4-{1-[8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)piridina-2-carbonitrilo**

Una solución del compuesto (421 mg, 0,79 mmol) obtenido en el Ejemplo 44-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (319 mg, 97 %) en forma de un sólido incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,45-1,50 (1H, m), 1,56-1,63 (2H, m), 1,70-1,76 (1H, m), 2,29 (1H, s), 2,42 (1H, ddd, J = 15,4, 6,4, 1,5 Hz), 2,56 (1H, ddd, J = 15,4, 9,8, 1,5 Hz), 3,34 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,36 (2H, s), 3,61 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,12 (1H, ddd, J = 14,8, 9,8, 1,5 Hz), 4,43 (1H, ddd, J = 14,8, 6,4, 1,5 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 8,2, 4,7 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 8,71 (1H, dd, J = 4,7, 1,6 Hz).

30 EM (IEN) m/z: 418 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 45) 5-(4-{1-[8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)piridina-2-carbonitrilo**



35 **Ejemplo 45-1) 5-(4-{1-[8-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)piridina-2-carbonitrilo**

Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 5-bromo-2-piridinacarbonitrilo (283 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de

reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (372 mg, 70 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,20 (3H, s), 1,45-1,55 (2H, m), 1,60-1,65 (1H, m), 1,68-1,73 (1H, m), 2,54-2,62 (1H, m), 2,70-2,78 (1H, m), 3,40 (2H, s), 3,51-3,59 (2H, m), 4,05-4,13 (1H, m), 4,28-4,35 (1H, m), 7,19-7,23 (2H, m), 7,51-7,55 (2H, m), 7,74-7,78 (1H, m), 7,95-7,99 (1H, m), 8,90-8,92 (1H, m).

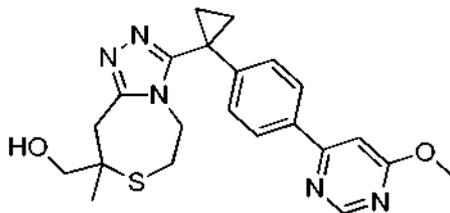
Ejemplo 45-2) 5-(4-{1-[8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)piridina-2-carbonitrilo

Una solución del compuesto (372 mg, 0,70 mmol) obtenido en el Ejemplo 45-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (248 mg, 85 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34 (3H, s), 1,45-1,50 (1H, m), 1,52-1,59 (2H, m), 1,62-1,67 (1H, m), 2,20 (1H, s), 2,45 (1H, ddd, J = 15,6, 6,1, 1,3 Hz), 2,64 (1H, ddd, J = 15,6, 9,9, 1,3 Hz), 3,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,39 (2H, s), 3,62 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,13 (1H, ddd, J = 14,7, 9,9, 1,3 Hz), 4,44 (1H, ddd, J = 14,7, 6,1, 1,3 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 8,26 (1H, dd, J = 8,2, 0,8 Hz), 8,76 (1H, dd, J = 2,3, 0,8 Hz).

EM (IEN) m/z: 418 [M+H]<sup>+</sup>.

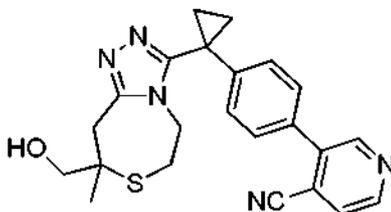
**(Ejemplo 46) (3-{1-[4-(6-Metoxipirimidin-4-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**



Una solución del compuesto (1,39 g, 2,5 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 4,6-dicloropirimidina (1,49 g, 10 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (577 mg, 0,5 mmol) y carbonato potásico (691 mg, 5 mmol) en dimetoxietano (10 ml) y agua (2,5 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 2,5 ml) en metanol (10 ml) al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (551 mg, 52 %) en forma de un sólido incoloro.

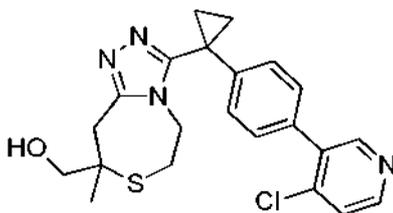
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (3H, s), 1,44-1,49 (1H, m), 1,52-1,57 (1H, m), 1,57-1,63 (1H, m), 1,65-1,70 (1H, m), 2,40 (1H, ddd, J = 15,4, 6,5, 1,4 Hz), 2,61 (1H, ddd, J = 15,4, 9,6, 1,6 Hz), 2,69 (1H, s), 3,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,40 (2H, s), 3,61 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,03 (3H, s), 4,10 (1H, ddd, J = 14,7, 9,6, 1,6 Hz), 4,38 (1H, ddd, J = 14,7, 6,5, 1,4 Hz), 7,07 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,83 (1H, d, J = 0,8 Hz).

EM (IEN) m/z: 424 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 47) 3-(4-{1-[8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)isonicotinonitrilo**

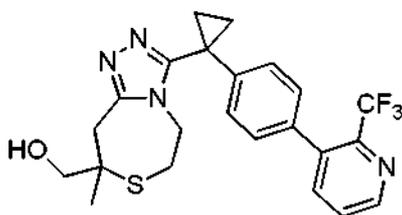
Una solución del compuesto (508 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-4), pinacol éster del ácido 4-cianopiridina-3-borónico (366 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó parcialmente por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente). Este producto parcialmente purificado se disolvió en una solución de ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (109 mg, 26 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,46-1,51 (1H, m), 1,55-1,59 (1H, m), 1,60-1,64 (1H, m), 1,69-1,74 (1H, m), 2,28 (1H, s a), 2,42 (1H, dd, J = 15,4, 5,5 Hz), 2,57 (1H, dd, J = 15,4, 9,2 Hz), 3,34 (1H, d, J = 15,1 Hz), 3,37 (2H, s), 3,62 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,12 (1H, dd, J = 14,6, 9,2 Hz), 4,43 (1H, dd, J = 14,6, 5,4 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,76 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,83 (1H, s). EM (IEN) m/z: 418 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 48) 3-(4-{1-[4-(4-Cloropiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**

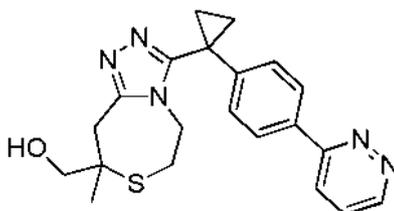
Una solución del compuesto (508 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-4), pinacol éster del ácido 4-cloropiridina-3-borónico (366 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó parcialmente por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente). Este producto parcialmente purificado se disolvió en una solución de ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (135 mg, 32 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,46-1,51 (1H, m), 1,53-1,61 (2H, m), 1,62-1,69 (1H, m), 2,23 (1H, s a), 2,43 (1H, ddd, J = 15,9, 6,6, 1,2 Hz), 2,61 (1H, ddd, J = 15,9, 10,0, 1,2 Hz), 3,33 (1H, d, J = 15,1 Hz), 3,35 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,39 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,62 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,13 (1H, ddd, J = 14,6, 10,0, 1,2 Hz), 4,45 (1H, ddd, J = 14,6, 6,6, 1,2 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,47 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,52 (1H, s). EM (IEN) m/z: 427 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 49) [8-Metil-3-(1-(4-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil)ciclopropil)-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il]metanol**

Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 3-bromo-2-trifluorometil piridina (339 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó parcialmente por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente). Este producto parcialmente purificado se disolvió en una solución de ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (135 mg, 32 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,42-1,47 (1H, m), 1,61-1,66 (2H, m), 1,71-1,75 (1H, m), 2,23 (1H, s), 2,36 (1H, dd, J = 15,6, 6,1 Hz), 2,52 (1H, dd, J = 15,6, 10,0 Hz), 3,33 (1H, d, J = 15,1 Hz), 3,34 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,38 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,62 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,12 (1H, dd, J = 14,4, 10,0 Hz), 4,43 (1H, dd, J = 14,4, 6,1 Hz), 7,18 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,27 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 7,8, 4,4 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,72 (1H, d, J = 4,4 Hz). EM (IEN) m/z: 461 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 50) {8-Metil-3-[1-(4-piridazin-3-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il]metanol**

Ejemplo 50-1) 8-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-8-metil-3-[1-(4-piridazin-3-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (556 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 3-cloropiridazina (172 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (292 mg, 58 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,47-1,71 (4H, m), 2,51-2,58 (1H, m), 2,65-2,73 (1H, m), 3,40 (2H, s), 3,49-3,57 (2H, m), 4,04-4,11 (1H, m), 4,28-4,35 (1H, m), 7,20-7,25 (2H, m), 7,51-7,56 (1H, m), 7,81-7,85 (1H, m), 8,00-8,04 (2H, m), 9,14-9,17 (1H, m).

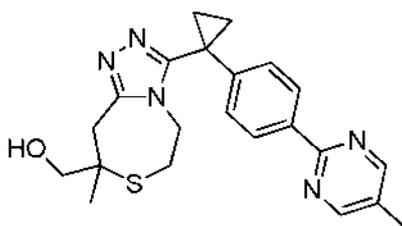
Ejemplo 50-2) {8-Metil-3-[1-(4-piridazin-3-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il]metanol

Una solución del compuesto (292 mg, 0,58 mmol) obtenido en el Ejemplo 50-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con

sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (130 mg, 57 %) en forma de un sólido incoloro.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,46-1,51 (1H, m), 1,54-1,59 (1H, m), 1,60-1,64 (1H, m), 1,67-1,71 (1H, m), 2,42 (1H, dd, J = 15,3, 6,3 Hz), 2,62 (1H, dd, J = 15,3, 9,0 Hz), 3,33 (1H, d, J = 15,1 Hz), 3,38 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,41 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,62 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,12 (1H, dd, J = 14,6, 9,0 Hz), 4,42 (1H, dd, J = 14,6, 6,3 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,3, 4,6 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,8, 1,3 Hz), 8,03 (2H, d, J = 8,3 Hz), 9,16 (1H, dd, J = 4,6, 1,3 Hz).  
EM (IEN) m/z: 394 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **(Ejemplo 51) (8-Metil-3-{1-[4-(5-metilpirimidin-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**



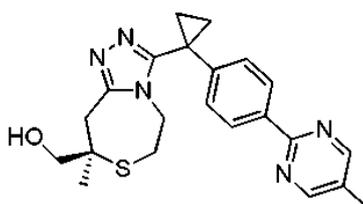
Ejemplo 51-1) 8-({{terc-butil(dimetil)silil}oxi}metil)-8-metil-3-{1-[4-(5-metilpirimidin-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

- 15 Una solución del compuesto (556 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 2-cloro-5-metilpirimidina (193 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (298 mg, 57 %) en forma de una sustancia oleosa de color pardo.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,49-1,52 (2H, m), 1,58-1,67 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,50 (1H, ddd, J = 15,6, 8,0, 2,2 Hz), 2,63 (1H, ddd, J = 15,6, 7,7, 2,2 Hz), 3,40 (2H, s), 3,50 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,54 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,06 (1H, ddd, J = 14,6, 8,0, 2,2 Hz), 4,31 (1H, ddd, J = 14,6, 7,7, 2,2 Hz), 7,17 (2H, dt, J = 8,7, 2,0 Hz), 8,32 (2H, dt, J = 8,7, 2,0 Hz), 8,62 (2H, s).
- 25

Ejemplo 51-2) (8-Metil-3-{1-[4-(5-metilpirimidin-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol

- 30 Una solución del compuesto (298 mg, 0,57 mmol) obtenido en el Ejemplo 51-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (114 mg, 49 %) en forma de un sólido incoloro.
- 35 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (3H, s), 1,43-1,47 (1H, m), 1,54-1,60 (2H, m), 1,67-1,71 (1H, m), 2,34-2,38 (4H, m), 2,56 (1H, dd, J = 15,6, 9,6 Hz), 3,32 (1H, d, J = 15,1 Hz), 3,35 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,39 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,61 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,09 (1H, dd, J = 14,5, 9,6 Hz), 4,41 (1H, dd, J = 14,5, 6,3 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,33 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,62 (2H, s). EM (IEN) m/z: 408 [M+H]<sup>+</sup>.
- 40

**(Ejemplo 52) {(8R)-8-Metil-3-{1-[4-(5-metilpirimidin-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**



Ejemplo 52-1) (8R)-3-[1-(4-Bromofenil)ciclopropil]-8-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

El compuesto (1,02 g, 3,19 mmol) obtenido en el Ejemplo 4-1) y el compuesto (0,81 g, 3,19 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-3) se disolvieron en 1-butanol (5 ml), y la mezcla se agitó a 140 °C durante 6 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después el disolvente se retiró por destilación, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: metanol/acetato de etilo = 0 % a 20 %) para obtener el compuesto del título (1,41 g, 85 %) en una forma sólida de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,04 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,18 (3H, s), 1,36-1,45 (2H, m), 1,53-1,65 (2H, m), 2,52 (1H, ddd, J = 15,5, 8,0, 2,5 Hz), 2,68 (1H, ddd, J = 15,5, 7,9, 2,3 Hz), 3,38 (2H, s), 3,50 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,54 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,04 (1H, ddd, J = 14,5, 7,9, 2,3 Hz), 4,27 (1H, ddd, J = 14,5, 8,0, 2,5 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo 52-2) (8R)-8-([t-Butil(dimetil)silil]oxi)metil]-8-metil-3-{1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

El compuesto (700 mg, 1,38 mmol) obtenido en el Ejemplo 52-1) se disolvió en 1,4-dioxano (15 ml). Se añadieron bis(pinacolato)diboro (875 mg, 3,44 mmol), complejo dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (225 mg, 0,28 mmol) y acetato potásico (405 mg, 4,13 mmol) a la solución, y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después el disolvente se retiró por destilación, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: metanol/acetato de etilo = 2 % a 30 %) para obtener el compuesto del título (608 mg, 79 %) en una forma sólida de color pardo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,18 (3H, s), 1,33 (12H, s), 1,43-1,46 (2H, m), 1,58-1,61 (2H, m), 2,46 (1H, ddd, J = 15,5, 8,1, 2,2 Hz), 2,59 (1H, ddd, J = 15,6, 7,8, 2,3 Hz), 3,38 (2H, s), 3,49 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,53 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,02 (1H, ddd, J = 14,6, 8,1, 2,1 Hz), 4,26 (1H, ddd, J = 14,6, 7,7, 2,1 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,2 Hz).

Ejemplo 52-3) (8R)-8-([t-Butil(dimetil)silil]oxi)metil]-8-metil-3-{1-[4-(5-metilpirimidin-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

El compuesto (600 mg, 1,08 mmol) obtenido en el Ejemplo 52-2), 2-cloro-5-metilpirimidina (155 mg, 1,19 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (50 mg, 0,05 mmol), triciclohexilfosfina (36 mg, 0,13 mmol) y fosfato tripotásico (400 mg, 1,84 mmol) se disolvieron en un disolvente mezcla de 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1,5 ml), y la mezcla se agitó a 140 °C durante 2 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con cloruro de metileno (100 ml), y se separó en capas orgánicas y acuosas mediante la adición de hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (30 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico and después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: metanol/acetato de etilo = 0 % a 20 %) para obtener el compuesto del título (348 mg, 62 %) en una forma sólida de color amarillo claro.

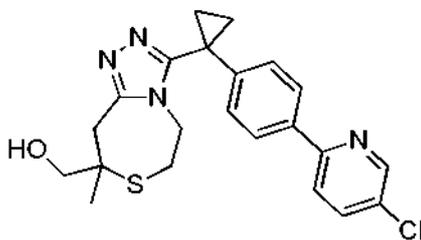
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,46-1,53 (2H, m), 1,61-1,68 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,50 (1H, ddd, J = 15,6, 7,8, 2,3 Hz), 2,63 (1H, ddd, J = 15,7, 7,7, 2,2 Hz), 3,40 (2H, s), 3,52 (2H, dd, J = 15,8, 10,0 Hz), 4,06 (1H, ddd, J = 14,5, 7,8, 2,3 Hz), 4,31 (1H, ddd, J = 14,5, 7,8, 2,3 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,32 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,62 (2H, d, J = 0,8 Hz).

Ejemplo 52-4) ((8R)-8-Metil-3-{1-[4-(5-metilpirimidin-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol

El compuesto (348 mg, 0,67 mmol) obtenido en el Ejemplo 52-3) se disolvió en metanol (3 ml). Se añadió una solución 4 N (1,67 ml) de ácido clorhídrico en dioxano a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró por destilación, el residuo se disolvió en un disolvente mezcla de cloruro de metileno (50 ml) y metanol (2 ml), y la mezcla se separó en capas orgánicas y acuosas mediante la adición de hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: metanol/acetato de etilo = 10 % a 60 %) para obtener el compuesto del título (216 mg, 79 %) en una forma sólida de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (3H, s), 1,42-1,49 (1H, m), 1,54-1,60 (2H, m), 1,66-1,72 (1H, m), 2,23 (1H, t, J = 7,0 Hz), 2,34 (3H, s), 2,36 (1H, ddd, J = 16,0, 6,3, 1,2 Hz), 2,56 (1H, ddd, J = 16,0, 9,8, 1,6 Hz), 3,30-3,41 (2H, m), 3,31 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,61 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,09 (1H, ddd, J = 14,9, 9,8, 1,2 Hz), 4,42 (1H, ddd, J = 14,5, 6,6, 1,2 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,33 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,62 (2H, d, J = 0,8 Hz).

EM (IEN) m/z: 408,18589 (M+H)+.

**(Ejemplo 53) 8-((1-[4-(5-cloropiridin-2-il)fenil]ciclopropil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol****Ejemplo 53-1) 8-((1-[4-(5-cloropiridin-2-il)fenil]ciclopropil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina**

Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 2-bromo-5-cloropiridina (289 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (367 mg, 68 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

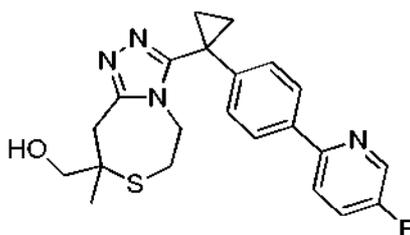
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,45-1,52 (2H, m), 1,59-1,68 (2H, m), 2,53 (1H, ddd, J = 15,7, 8,0, 2,2 Hz), 2,67 (1H, ddd, J = 15,7, 7,8, 2,0 Hz), 3,39 (2H, s), 3,51 (1H, d, J = 10,1 Hz), 3,54 (1H, d, J = 10,1 Hz), 4,06 (1H, ddd, J = 14,4, 8,1, 2,0 Hz), 4,31 (1H, ddd, J = 14,4, 7,8, 2,2 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,61 (1H, d, J = 2,4 Hz).

**Ejemplo 53-2) 3-(1-[4-(5-cloropiridin-2-il)fenil]ciclopropil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**

Una solución del compuesto (367 mg, 0,68 mmol) obtenido en el Ejemplo 53-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (318 mg, cuant.) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (3H, s), 1,42-1,48 (1H, m), 1,53-1,61 (2H, m), 1,64-1,70 (1H, m), 2,27 (1H, s), 2,39 (1H, ddd, J = 15,6, 6,5, 1,4 Hz), 2,59 (1H, ddd, J = 15,6, 10,0, 1,4 Hz), 3,32 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,35 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,39 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,61 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,09 (1H, ddd, J = 14,7, 10,0, 1,4 Hz), 4,42 (1H, ddd, J = 14,7, 6,5, 1,4 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,4, 2,5 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,62 (1H, d, J = 2,5 Hz).

EM (IEN) m/z: 427 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 54) 3-(1-[4-(5-fluoropiridin-2-il)fenil]ciclopropil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol****Ejemplo 54-1) 8-((1-[4-(5-fluoropiridin-2-il)fenil]ciclopropil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina**

Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 2-bromo-5-fluoropiridina (263 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de

reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (382 mg, 73 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

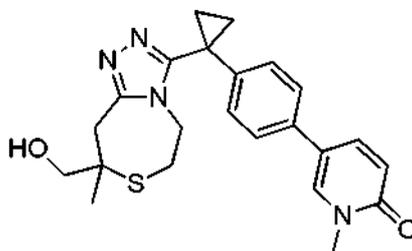
5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,46-1,51 (2H, m), 1,58-1,63 (1H, m), 1,64-1,67 (1H, m), 2,53 (1H, ddd, J = 15,7, 8,2, 2,3 Hz), 2,66 (1H, ddd, J = 15,7, 7,8, 2,0 Hz), 3,39 (2H, s), 3,51 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,54 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,07 (1H, ddd, J = 14,4, 7,8, 2,0 Hz), 4,31 (1H, ddd, J = 14,4, 8,2, 2,3 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,46 (1H, td, J = 8,3, 2,9 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,8, 4,4 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 54-2) (3-{1-[4-(5-Fluoropiridin-2-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol

15 Una solución del compuesto (367 mg, 0,68 mmol) obtenido en el Ejemplo 54-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (304 mg, cuant.) en forma de un sólido incoloro.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (3H, s), 1,41-1,47 (1H, m), 1,51-1,60 (2H, m), 1,65-1,70 (1H, m), 2,33 (1H, s), 2,39 (1H, ddd, J = 15,6, 6,4, 1,3 Hz), 2,58 (1H, ddd, J = 15,6, 9,8, 1,3 Hz), 3,32 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,35 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,39 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,61 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,10 (1H, ddd, J = 14,6, 9,9, 1,3 Hz), 4,42 (1H, ddd, J = 14,6, 6,4, 1,3 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,47 (1H, td, J = 8,6, 2,7 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,6, 4,3 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2,7 Hz).  
EM (IEN) m/z: 411 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 55) 5-(4-{1-[8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)-1-metil piridina-2(1H)-ona**



30 Ejemplo 55-1) 5-(4-{1-[8-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)-1-metilpiridina-2(1H)-ona

35 Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 5-bromo-1-metilpiridina-2(1H)-ona (284 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (402 mg, 75 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,42-1,48 (2H, m), 1,56-1,67 (2H, m), 2,54 (1H, ddd, J = 15,5, 8,0, 2,3 Hz), 2,69 (1H, ddd, J = 15,5, 7,8, 2,2 Hz), 3,39 (2H, s), 3,51 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,55 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,62 (3H, s), 4,07 (1H, ddd, J = 14,5, 8,0, 2,2 Hz), 4,32 (1H, ddd, J = 14,5, 7,8, 2,3 Hz), 6,66 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,48 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 9,4, 2,5 Hz).

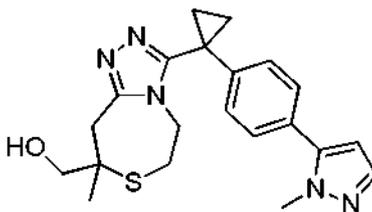
45 Ejemplo 55-2) 5-(4-{1-[8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)-1-metil piridina-2(1H)-ona

50 Una solución del compuesto (402 mg, 0,75 mmol) obtenido en el Ejemplo 55-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con

sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (308 mg, 97 %) en forma de un sólido incoloro.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,39-1,44 (1H, m), 1,48-1,54 (1H, m), 1,56-1,65 (2H, m), 2,22 (1H, s a), 2,41 (1H, ddd, J = 15,4, 6,5, 1,5 Hz), 2,60 (1H, ddd, J = 15,4, 9,9, 1,5 Hz), 3,32 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,35 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,39 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,62 (3H, s), 3,62 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,10 (1H, ddd, J = 14,8, 9,9, 1,5 Hz), 4,43 (1H, ddd, J = 14,8, 6,5, 1,5 Hz), 6,66 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 9,4, 2,7 Hz).  
EM (IEN) m/z: 423 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **(Ejemplo 56) (8-Metil-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**



Ejemplo 56-1) 8-(([[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-8-metil-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

15 Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-4), pinacol éster del ácido 1-metil-1H-pirazol-5-borónico (321 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (159 mg, 31 %) en forma de un sólido incoloro.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,20 (3H, s), 1,43-1,54 (2H, m), 1,57-1,62 (1H, m), 1,66-1,71 (1H, m), 2,57 (1H, ddd, J = 15,5, 7,8, 2,3 Hz), 2,73 (1H, ddd, J = 15,5, 7,9, 2,1 Hz), 3,40 (2H, s), 3,52 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,56 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,87 (3H, s), 4,10 (1H, ddd, J = 14,4, 7,9, 2,1 Hz), 4,33 (1H, ddd, J = 14,4, 7,8, 2,3 Hz), 6,28 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,50 (1H, d, J = 2,0 Hz).

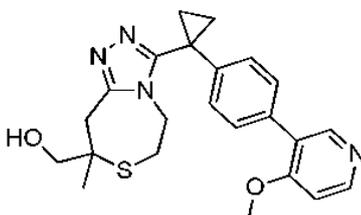
25 Ejemplo 56-2) (8-Metil-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol

30 Una solución del compuesto (159 mg, 0,31 mmol) obtenido en el Ejemplo 56-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (128 mg, cuant.) en forma de un sólido incoloro.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,46-1,52 (2H, m), 1,61-1,66 (2H, m), 2,28 (1H, s a), 2,45 (1H, dd, J = 15,1, 5,9 Hz), 2,65 (1H, dd, J = 15,1, 9,6 Hz), 3,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,37 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,41 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,62 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,87 (3H, s), 4,13 (1H, dd, J = 14,4, 9,6 Hz), 4,44 (1H, dd, J = 14,4, 5,9 Hz), 6,28 (1H, s), 7,16 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,50 (1H, s).

40 EM (IEN) m/z: 396 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 57) (3-{1-[4-(4-Metoxipiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**



Ejemplo 57-1) 8-({[terc-butil(dimetil)siil]oxi}metil)-3-{1-[4-(4-metoxipiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (508 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-4), pinacol éster del ácido 4-metoxipiridina-3-borónico (321 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (337 mg, 63 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,20 (3H, s), 1,44-1,60 (2H, m), 1,62-1,69 (2H, m), 2,57 (1H, ddd, J = 15,5, 8,1, 2,2 Hz), 2,71 (1H, ddd, J = 15,5, 7,9, 2,1 Hz), 3,40 (2H, s), 3,51 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,55 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,87 (3H, s), 4,10 (1H, ddd, J = 14,5, 7,9, 2,1 Hz), 4,35 (1H, ddd, J = 14,5, 8,1, 2,2 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 11,5, 5,9 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,52 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 11,5, 5,9 Hz).

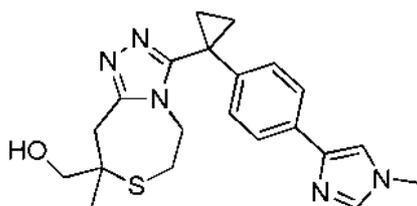
Ejemplo 57-2) (3-{1-[4-(4-Metoxipiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol

Una solución del compuesto (337 mg, 0,63 mmol) obtenido en el Ejemplo 57-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (201 mg, 76 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,45-1,54 (2H, m), 1,57-1,64 (2H, m), 2,31 (1H, s a), 2,44 (1H, ddd, J = 15,6, 6,5, 1,4 Hz), 2,62 (1H, ddd, J = 15,6, 9,8, 1,6 Hz), 3,32 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,37 (2H, s), 3,61 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,87 (3H, s), 4,12 (1H, ddd, J = 14,8, 9,8, 1,6 Hz), 4,45 (1H, ddd, J = 14,8, 6,5, 1,4 Hz), 6,89 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,40 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 5,9 Hz).

EM (IEN) m/z: 423 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 58) (8-Metil-3-{1-[4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**



Ejemplo 58-1) 8-({[terc-butil(dimetil)siil]oxi}metil)-8-metil-3-{1-[4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 4-yodo-1-metil-1H-imidazol (312 mg, 1,5 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (46 mg, 0,05 mmol), triciclohexilfosfina (34 mg, 0,12 mmol) y fosfato tripotásico (372 mg, 1,7 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (148 mg, 29 %) en forma de un sólido de color pardo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,04 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,17 (3H, s), 1,41-1,46 (2H, m), 1,54-1,61 (2H, m), 2,46 (1H, ddd, J = 15,6, 8,0, 2,2 Hz), 2,59 (1H, ddd, J = 15,6, 7,8, 2,0 Hz), 3,38 (2H, s), 3,48 (1H, d, J = 10,0 Hz), 3,52 (1H, d, J = 10,0 Hz), 3,72 (3H, s), 4,06 (1H, ddd, J = 14,4, 8,0, 2,0 Hz), 4,32 (1H, ddd, J = 14,4, 7,8, 2,2 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,15 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 58-2) (8-Metil-3-{1-[4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol

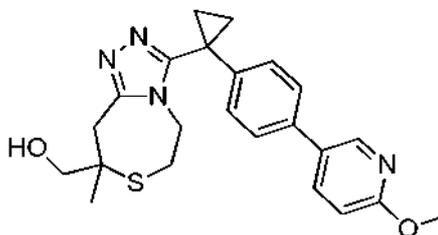
Una solución del compuesto (148 mg, 0,37 mmol) obtenido en el Ejemplo 58-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución

1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (90 mg, 61 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,31 (3H, s), 1,35-1,40 (1H, m), 1,47-1,53 (2H, m), 1,62-1,66 (1H, m), 2,32 (1H, dd, J = 15,1,5,7 Hz), 2,50 (1H, dd, J = 15,1,8,4 Hz), 3,30 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,32 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,36 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,59 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,72 (3H, s), 4,08 (1H, dd, J = 14,5, 8,4 Hz), 4,43 (1H, dd, J = 14,5, 5,7 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,16 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,2 Hz).  
EM (IEN) m/z: 396 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo****59)**

**(3-{1-[4-(6-Metoxipiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**



Ejemplo 59-1) 8-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-{1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (508 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-4), pinacol éster del ácido 2-metoxipiridina-5-borónico (352 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (200 mg, 37 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

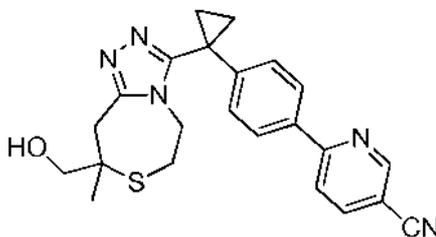
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,42-1,46 (1H, m), 1,47-1,51 (1H, m), 1,55-1,59 (1H, m), 1,64-1,68 (1H, m), 2,55 (1H, ddd, J = 15,6, 7,8, 2,4 Hz), 2,70 (1H, ddd, J = 15,6, 8,1, 1,7 Hz), 3,40 (2H, s), 3,51 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,55 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,97 (3H, s), 4,09 (1H, ddd, J = 14,4, 8,1, 1,7 Hz), 4,33 (1H, ddd, J = 14,4, 7,8, 2,4 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ejemplo 59-2) (3-{1-[4-(6-Metoxipiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol

Una solución del compuesto (200 mg, 0,37 mmol) obtenido en el Ejemplo 59-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (169 mg, cuant.) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,42-1,46 (1H, m), 1,48-1,53 (1H, m), 1,56-1,64 (2H, m), 2,29 (1H, s), 2,42 (1H, dd, J = 15,2, 5,5 Hz), 2,61 (1H, dd, J = 15,2, 9,4 Hz), 3,32 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,37 (2H, s), 3,62 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,97 (3H, s), 4,11 (1H, dd, J = 14,5, 9,4 Hz), 4,45 (1H, dd, J = 14,5, 5,5 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,3 Hz).

EM (IEN) m/z: 423 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 60) 6-(4-{1-[8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)nicotinonitrilo**

5 Ejemplo 60-1) 2-({1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropil}carbonil)hidrazina-carboxilato de *terc*-butilo

Una solución del compuesto (654 mg, 1,84 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-2), bis(pinacolato)diboro (935 mg, 3,68 mmol), acetato potásico (542 mg, 5,52 mmol), y complejo dicloro-1,1-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II)-diclorometano (150 mg, 0,184 mmol) en 1,4-dioxano (6,54 ml) se agitó a 110 °C durante 3 h. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadieron agua y acetato de etilo al residuo obtenido para separar una capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, después 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 = 1:1) para obtener el compuesto del título (741 mg, cuant.) en forma de un sólido de color pardo.  
 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,13 (2H, c, J = 3,6 Hz), 1,24 (6H, s), 1,27 (6H, s), 1,35 (9H, s), 1,66 (2H, c, J = 3,6 Hz), 6,32 (1H, s a), 6,82 (1H, s), 7,47 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,82 (2H, d, J = 7,8 Hz).

15 Ejemplo 60-2) 2-({1-[4-(5-cianopiridin-2-il)fenil]ciclopropil}carbonil)hidrazincarboxilato de *terc*-butilo

Una solución mezcla del compuesto (100 g, 249 mmol) obtenido en el Ejemplo 60-1), 2-cloro-5-cianopiridina (44,8 g, 323 mmol), carbonato potásico (68,7 g, 497 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (14,4 g, 12,4 mmol) en 1,2-dimetoxietano (800 ml) y agua (200 ml) se agitó a 100 °C durante 8 h, después a 80 °C durante 14 h, y además a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, las sustancias insolubles se retiraron por filtración, se añadió diclorometano al filtrado, y la capa orgánica se lavó con hidrogeno sódico acuoso saturado y una solución saturada de cloruro sódico en este orden. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se lavó con diclorometano y hexano y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 1:1) para obtener el compuesto del título (24,1 g, 26 %) en forma de un sólido de color blanco.  
 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,18 (2H, c, J = 3,7 Hz), 1,45 (9H, s), 1,72 (2H, c, J = 3,7 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 8,2, 0,9 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 8,06 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,95 (1H, dd, J = 2,1, 0,9 Hz).

Ejemplo 60-3) 1-[4-(5-Cianopiridin-2-il)fenil]ciclopropanocarbohidrazida

Una solución del compuesto (72,7 g, 192 mmol) obtenido en el Ejemplo 60-2) en ácido clorhídrico-dioxano 2 N (728 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y adicionalmente a 50 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, se añadió diclorometano al residuo, y la capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico saturado y una solución saturada de cloruro sódico en este orden y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se solidificó con un disolvente mezcla (600 ml) de acetato de etilo y hexano (1:5) y se recogió por filtración. El sólido obtenido se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (51,7 g, 97 %) en forma de un sólido de color blanco.  
 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,14 (2H, c, J = 3,5 Hz), 1,68 (2H, c, J = 3,5 Hz), 6,61 (1H, s a), 7,54 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,01-8,06 (3H, m), 8,95 (1H, d, J = 1,6 Hz).

Ejemplo 60-4) 6-(4-{1-[8-({*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazapein-3-il]ciclopropil}fenil)nicotinonitrilo

Una solución de 7-({*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-7-metil-5-(metiltio)-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-tiazapeina (39,7 g, 124 mmol) y el compuesto (19,5 g, 70,1 mmol) obtenido en el Ejemplo 60-3) en 1-butanol (750 ml) se agitó a 140 °C durante 13 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, 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:metanol = 9:1) para obtener el compuesto del título (33,1 g, 89 %) en forma de un sólido de color blanco.  
 40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,48-1,53 (1H, m), 1,62-1,70 (3H, m), 2,55 (1H, ddd, J = 15,5, 7,7, 2,2 Hz), 2,70 (1H, ddd, J = 15,5, 8,0, 2,2 Hz), 3,40 (2H, s), 3,51 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,55 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,07 (1H, ddd, J = 14,4, 8,0, 2,2 Hz), 4,31 (1H, ddd, J = 14,4, 7,7, 2,2 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 8,6, 0,9 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz), 8,92 (1H, dd, J = 2,2, 0,9 Hz).

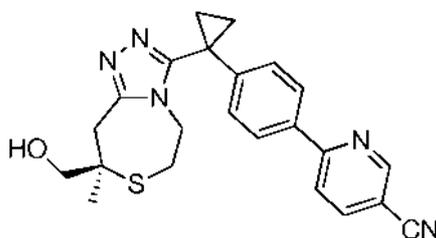
Ejemplo 60-5) 6-(4-{1-[8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)nicotinonitrilo

A una solución del compuesto (33,1 g, 62,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 60-4) en tetrahidrofurano (500 ml), se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (74,4 ml, solución 1 M de tetrahidrofurano), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 4:1) para obtener el compuesto del título (22,5 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (3H, s), 1,44-1,49 (1H, m), 1,53-1,58 (1H, m), 1,59-1,63 (1H, m), 1,67-1,71 (1H, m), 2,43 (1H, dd, J = 15,4, 6,1 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 15,4, 9,5 Hz), 2,82 (1H, s), 3,33 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,42 (2H, s), 3,61 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,12 (1H, dd, J = 14,4, 9,5 Hz), 4,39 (1H, dd, J = 14,4, 6,1 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,98-8,02 (3H, m), 8,91-8,93 (1H, m).

EM (FAB) m/z: 418 [M+H]<sup>+</sup>.

(Ejemplo 61) 6-(4-{1-[(8R)-8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)nicotinonitrilo



Ejemplo 61-1) 6-(4-{1-[(8R)-8-([t-Butil(dimetil)silil]oxi)metil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)nicotinonitrilo

El compuesto (418 mg, 1,31 mmol) obtenido en el Ejemplo 4-1) y el compuesto (364 mg, 1,31 mmol) obtenido en el Ejemplo 60-3) se disolvieron en 1-butanol (5 ml), y la mezcla se agitó a 140 °C durante 5 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después el disolvente se retiró por destilación, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: metanol/acetato de etilo = 0 % a 20 %) para obtener el compuesto del título (375 mg, 54 %) en una forma sólida de color blanco.

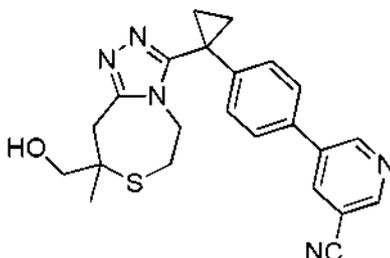
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,47-1,56 (2H, m), 1,62-1,71 (2H, m), 2,55 (1H, ddd, J = 15,5, 7,9, 2,4 Hz), 2,70 (1H, ddd, J = 15,6, 8,0, 2,2 Hz), 3,40 (2H, s), 3,51 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,55 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,07 (1H, ddd, J = 14,5, 7,8, 2,0 Hz), 4,30 (1H, ddd, J = 14,3, 8,0, 2,5 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 8,2, 0,8 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 8,92 (1H, dd, J = 2,0, 0,8 Hz).

Ejemplo 61-2) 6-(4-{1-[(8R)-8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)nicotinonitrilo

El compuesto (375 mg, 0,70 mmol) obtenido en el Ejemplo 61-1) se disolvió en tetrahidrofurano (7 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 mol/l solución de tetrahidrofurano, 0,84 ml, 0,84 mmol) se añadió a la solución a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico and después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: metanol/acetato de etilo = 10 % a 40 %) para obtener el compuesto del título (208 mg, 71 %) en una forma sólida de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,44-1,51 (1H, m), 1,53-1,65 (2H, m), 1,66-1,73 (1H, m), 2,42 (1H, ddd, J = 15,6, 6,6, 1,2 Hz), 2,63 (1H, ddd, J = 15,6, 9,8, 1,6 Hz), 3,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,40 (2H, dd, J = 15,2, 11,7 Hz), 3,63 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,11 (1H, ddd, J = 14,9, 9,8, 1,2 Hz), 4,41 (1H, ddd, J = 14,9, 6,3, 1,2 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 8,2, 0,8 Hz), 7,99 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 8,93 (1H, dd, J = 2,0, 0,8 Hz).

EM (IEN) m/z: 418,16926 (M+H)<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 62) 5-(4-{1-[8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)nicotinonitrilo**

5 Ejemplo 62-1) 5-(4-{1-[8-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)nicotinonitrilo

Una solución del compuesto (508 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 3-bromo-5-cianopiridina (274 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (238 mg, 45 %) en forma de una sustancia oleosa de color pardo.

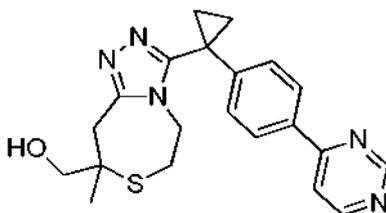
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,20 (3H, s), 1,45-1,55 (2H, m), 1,58-1,73 (2H, m), 2,58 (1H, ddd, J = 15,5, 7,9, 2,4 Hz), 2,75 (1H, ddd, J = 15,5, 8,0, 2,2 Hz), 3,41 (1H, s), 3,52 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,56 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,09 (1H, ddd, J = 14,5, 8,0, 2,2 Hz), 4,32 (1H, ddd, J = 14,5, 7,9, 2,4 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,10 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,85 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,00 (1H, d, J = 2,0 Hz).

20 Ejemplo 62-2) 5-(4-{1-[8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)nicotinonitrilo

Una solución del compuesto (238 mg, 0,45 mmol) obtenido en el Ejemplo 62-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (164 mg, 39 %) en forma de un sólido incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,45-1,50 (1H, m), 1,51-1,55 (1H, m), 1,60-1,68 (2H, m), 2,45 (1H, dd, J = 15,1,6,8 Hz), 2,65 (1H, dd, J = 15,1,9,8 Hz), 3,33 (1H, d, J = 15,1 Hz), 3,40 (2H, s), 3,62 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,13 (1H, dd, J = 14,6, 9,8 Hz), 4,43 (1H, dd, J = 14,6, 6,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,45 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,97 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,18 (1H, d, J = 2,0 Hz).

EM (IEN) m/z: 418 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 63) {8-Metil-3-[1-(4-pirimidin-4-ilfenil)ciclopropil]-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol**

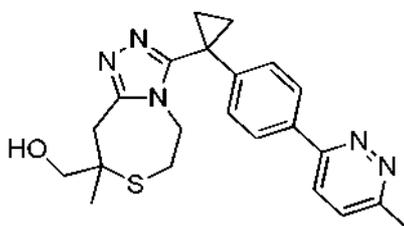
35 Una mezcla de reacción del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), clorhidrato de 4-bromopirimidina (234 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol), carbonato potásico (276 mg, 2 mmol), dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó parcialmente por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g,

metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente). Este producto parcialmente purificado se disolvió en una solución 4 M (1 ml) de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano y metanol (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (67 mg, 17 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,46-1,50 (1H, m), 1,55-1,64 (2H, m), 1,67-1,72 (1H, m), 2,21 (1H, s), 2,41 (1H, dd, J = 15,4, 6,1 Hz), 2,61 (1H, dd, J = 15,4, 9,0 Hz), 3,33 (1H, d, J = 15,1 Hz), 3,38 (2H, s), 3,62 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,10 (1H, dd, J = 14,6, 9,0 Hz), 4,40 (1H, dd, J = 14,6, 6,1 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,69 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,04 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,77 (1H, d, J = 5,4 Hz), 9,26 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 394 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 64) (8-Metil-3-{1-[4-(6-metilpiridazin-3-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**



Ejemplo 64-1) 8-(([[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-8-metil-3-{1-[4-(6-metilpiridazin-3-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 3-cloro-6-metilpiridazina (192 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (153 mg, 29 %) en forma de un sólido de color pardo.

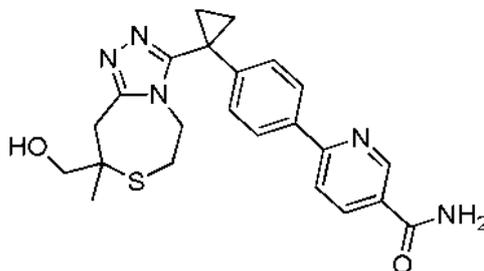
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,47-1,53 (1H, m), 1,59-1,64 (2H, m), 1,66-1,70 (1H, m), 2,55 (1H, ddd, J = 15,5, 7,9, 2,2 Hz), 2,69 (1H, ddd, J = 15,5, 7,9, 2,1 Hz), 2,76 (3H, s), 3,40 (2H, s), 3,51 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,55 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,08 (1H, ddd, J = 14,3, 7,9, 2,1 Hz), 4,32 (1H, ddd, J = 14,3, 7,9, 2,2 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo 64-2) (8-Metil-3-{1-[4-(6-metilpiridazin-3-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol

Una solución del compuesto (153 mg, 0,46 mmol) obtenido en el Ejemplo 64-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 1 ml) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (103 mg, cuant.) en forma de un sólido incoloro.

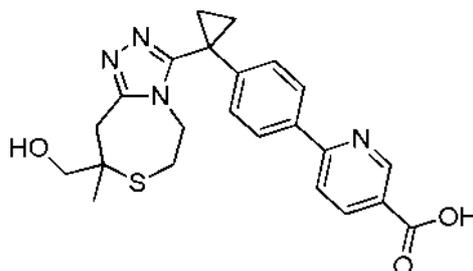
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,44-1,49 (1H, m), 1,53-1,63 (2H, m), 1,65-1,70 (1H, m), 2,41 (1H, ddd, J = 15,6, 6,3, 1,6 Hz), 2,61 (1H, ddd, J = 15,6, 9,9, 1,7 Hz), 2,76 (3H, s), 3,33 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,36 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,40 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,61 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,11 (1H, ddd, J = 14,7, 9,9, 1,7 Hz), 4,42 (1H, ddd, J = 14,7, 6,3, 1,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,38 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,6 Hz).

EM (IEN) m/z: 408 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 65) 6-(4-{1-[8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)nicotinamida**

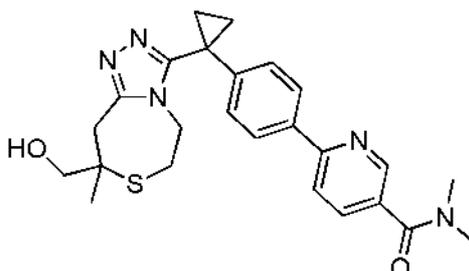
Una solución del compuesto (9,14 g, 17,2 mmol) obtenido en el Ejemplo 60-5) en ácido clorhídrico-1,4-dioxano 2 N (200 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió metanol (40 ml) a la mezcla de reacción y las sustancias insolubles se disolvieron mediante sonicación. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturada (400 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 3:2) para obtener el compuesto del título (2,74 g, 38 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,20 (3H, s), 1,60-1,62 (4H, m), 2,61 (1H, dc, J = 15,7, 3,3 Hz), 2,83 (1H, ddd, J = 15,6, 7,8, 2,7 Hz), 3,35-3,50 (4H, m), 4,29-4,43 (2H, m), 7,24 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,03 (2H, dt, J = 8,7, 2,1 Hz), 8,30 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 9,07 (1H, dd, J = 2,8, 0,8 Hz).  
EM (FAB) m/z: 436 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 66) Ácido 6-(4-{1-[8-(hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)nicotínico**

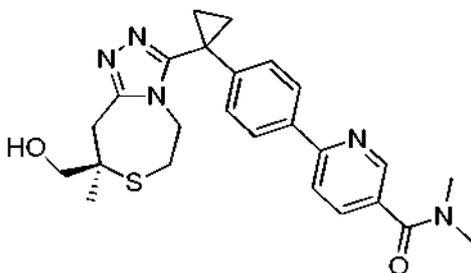
Una solución mezcla del compuesto (200 mg, 0,458 mmol) obtenido en el Ejemplo 65 e hidróxido potásico (129 mg) en etanol (5,00 ml) y agua (1,50 ml) se agitó a 100 °C durante 9 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en ácido clorhídrico 0,05 N (50,0 ml) con enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano/2-propanol (4/1) y se secó con sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió éter de diisopropilo al residuo y el precipitado blanco se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (166 mg, 83 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,21 (3H, s), 1,62 (4H, dt, J = 10,9, 4,3 Hz), 2,62 (1H, dc, J = 15,8, 3,3 Hz), 2,84 (1H, ddd, J = 15,8, 8,0, 2,7 Hz), 3,36-3,50 (4H, m), 4,29-4,43 (2H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,05 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,40 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 9,17 (1H, d, J = 2,0 Hz).  
EM (IEN) m/z: 437 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 67) 6-(4-{1-[8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)-N,N-dimetilnicotinamida**

Una solución del compuesto (150 mg, 0,344 mmol) obtenido en el Ejemplo 66, clorhidrato de dimetilamina (140 mg, 1,72 mmol), N,N-dimetilaminopiridina (4 mg, 34  $\mu$ mol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (198 mg, 1,03 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió éter de diisopropilo al residuo, y el precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (153 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,20 (3H, s), 1,56-1,64 (4H, m), 2,61 (1H, ddd, J = 15,6, 7,3, 2,4 Hz), 2,82 (1H, ddd, J = 15,7, 7,9, 2,6 Hz), 3,07 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,35-3,49 (4H, m), 4,29-4,42 (2H, m), 7,24 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,93 (2H, d, J = 1,5 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,68 (1H, t, J = 1,5 Hz). EM (FAB) m/z: 464  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(Ejemplo 68) 6-(4-{1-[(8R)-8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)-N,N-dimetilnicotinamida**

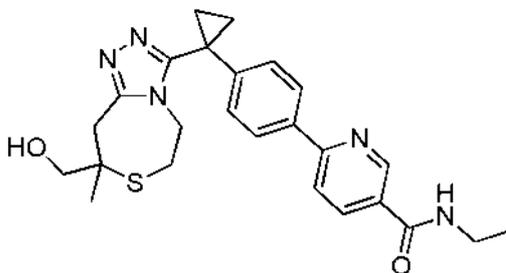


15 Ejemplo 68-1) Ácido 6-(4-{1-[(8R)-8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)nicotínico

Una solución mezcla del compuesto (500 mg, 1,20 mmol) obtenido en el Ejemplo 61 e hidróxido potásico (336 mg, 5,99 mmol) en etanol (12,5 ml) y agua (3,75 ml) se agitó a 100 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en ácido clorhídrico 0,05 N (100 ml) con enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano/2-propanol (4/1) y se secó con sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió metanol al residuo y el precipitado se recogió por filtración. se añadió diclorometano/2-propanol (4/1) al precipitado obtenido, y la capa orgánica se lavó con agua, después se secó con sulfato sódico anhidro y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (124 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,19 (3H, s), 1,60 (4H, dt, J = 10,9, 4,3 Hz), 2,60 (1H, dc, J = 15,8, 3,3 Hz), 2,82 (1H, ddd, J = 15,8, 8,0, 2,7 Hz), 3,34-3,48 (4H, m), 4,27-4,41 (2H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,03 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,38 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 9,15 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ejemplo 68-2) 6-(4-{1-[(8R)-8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)-N,N-dimetilnicotinamida

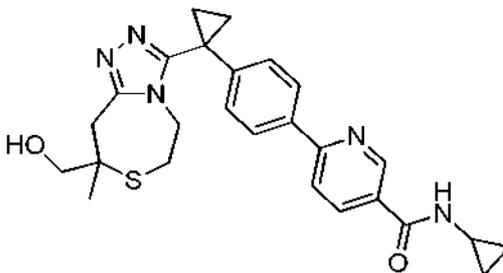
30 Una solución del compuesto (124 mg, 0,284 mmol) obtenido en el Ejemplo 68-1), clorhidrato de dimetilamina (116 mg, 1,42 mmol), N,N-dimetilaminopiridina (3 mg, 28  $\mu$ mol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (163 mg, 0,852 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,48 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 h. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano/2-propanol (4/1), y la capa orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 2:1) para obtener el compuesto del título (85 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,20 (3H, s), 1,56-1,64 (4H, m), 2,61 (1H, ddd, J = 15,6, 7,3, 2,4 Hz), 2,82 (1H, ddd, J = 15,7, 7,9, 2,6 Hz), 3,07 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,35-3,49 (4H, m), 4,29-4,42 (2H, m), 7,24 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,93 (2H, d, J = 1,5 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,68 (1H, t, J = 1,5 Hz). EM (FAB) m/z: 464  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(Ejemplo 69) N-etil-6-(4-{1-[8-(Hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)nicotinamida**

Una solución del compuesto (150 mg, 0,344 mmol) obtenido en el Ejemplo 66, clorhidrato de etilamina (140 mg, 1,72 mmol), N,N-dimetilaminopiridina (4 mg, 34  $\mu$ mol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (198 mg, 1,03 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió éter de diisopropilo al residuo y el precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (76 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN  $^1$ H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1,20 (3H, s), 1,25 (3H, t, J = 6,5 Hz), 1,57-1,64 (4H, m), 2,61 (1H, ddd, J = 15,6, 7,3, 2,4 Hz), 2,82 (1H, ddd, J = 15,6, 8,1, 2,7 Hz), 3,35-3,49 (6H, m), 4,30-4,41 (2H, m), 7,24 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,25 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 9,02 (1H, d, J = 1,9 Hz).

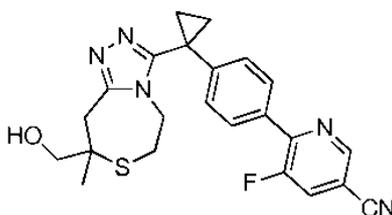
EM (FAB) m/z: 464 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 70) N-Ciclopropil-6-(4-{1-[8-(hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)nicotinamida**

Una solución del compuesto (150 mg, 0,344 mmol) obtenido en el Ejemplo 66, ciclopropilamina (119  $\mu$ l, 1,72 mmol), N,N-dimetilaminopiridina (4 mg, 34  $\mu$ mol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (198 mg, 1,03 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió éter de diisopropilo al residuo, y el precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 1:4) para obtener el compuesto del título (29 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN  $^1$ H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 0,66 (2H, dt, J = 7,8, 3,7 Hz), 0,81-0,85 (2H, m), 1,20 (3H, s), 1,57-1,63 (4H, m), 2,60 (1H, ddd, J = 15,6, 7,3, 2,4 Hz), 2,82 (1H, ddd, J = 15,9, 8,1, 2,4 Hz), 2,86-2,90 (1H, m), 3,35-3,49 (4H, m), 4,29-4,41 (2H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,23 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 8,99 (1H, d, J = 2,4 Hz).

EM (IEN) m/z: 476 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 71) 5-Fluoro-6-(4-{1-[8-(hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)nicotinonitrilo**

Ejemplo 71-1) 6-(4-{1-[8-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)-5-fluoronicotinonitrilo

Una solución del compuesto (555 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-5), 6-cloro-5-fluoronicotinonitrilo (187 mg, 1,5 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 120 °C durante 1,5 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 40 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80, gradiente) para obtener el compuesto del título (451 mg, 82 %) en forma de un sólido de color pardo.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,48-1,56 (2H, m), 1,61-1,72 (2H, m), 2,57 (1H, ddd, J = 15,6, 7,8, 2,0 Hz), 2,72 (1H, ddd, J = 15,6, 7,8, 2,0 Hz), 3,40 (2H, s), 3,52 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,55 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,07 (1H, ddd, J = 14,5, 7,8, 2,0 Hz), 4,31 (1H, ddd, J = 14,5, 7,8, 2,0 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 7,3, 2,4 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,4 Hz).

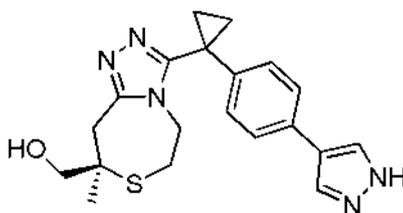
Ejemplo 71-2) 5-Fluoro-6-(4-{1-[8-(hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil}fenil)nicotinonitrilo

Una solución del compuesto (451 mg, 0,82 mmol) obtenido en el Ejemplo 71-1) y fluoruro de tetrabutilamonio fluoride (solución 1 M de tetrahidrofurano, 0,98 ml) en tetrahidrofurano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco Combiflash, 12 g, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 40:60, gradiente) para obtener el compuesto del título (321 mg, 90 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,47-1,51 (1H, m), 1,54-1,58 (1H, m), 1,59-1,65 (1H, m), 1,68-1,73 (1H, m), 1,91 (1H, s a), 2,42 (1H, ddd, J = 15,4, 6,5, 1,4 Hz), 2,60 (1H, ddd, J = 15,4, 9,8, 1,4 Hz), 3,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,39 (2H, s), 3,62 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,11 (1H, ddd, J = 14,7, 9,8, 1,4 Hz), 4,41 (1H, ddd, J = 14,7, 6,5, 1,4 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 7,4, 2,7 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,74 (1H, d, J = 2,7 Hz).

EM (IEN) m/z: 436 [M+H]<sup>+</sup>.

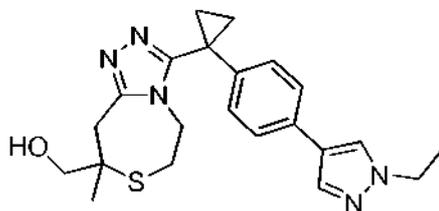
**(Ejemplo 72) {(8R)-8-Metil-3-{1-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol**



Una solución del compuesto (500 mg, 0,98 mmol) obtenido en el Ejemplo 52-1), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (210 mg, 1,08 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (114 mg, 0,10 mmol) y carbonato potásico (272 mg, 1,97 mmol) en 1,2-dimetoxietano (6 ml) y agua (3 ml) se agitó a 120 °C durante 1 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó parcialmente por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 40:60). Una solución del residuo y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 3 ml) en metanol (6 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (10 ml) al residuo, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó parcialmente por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 40:60). El residuo se disolvió en una solución (8 ml) de acetato de etilo/metanol = 3:1, y se añadió gradualmente éter de diisopropilo (20 ml) a la mezcla con agitación a temperatura ambiente para preparar una suspensión. La suspensión se agitó a 60 °C durante 1 h y se agitó durante 1 h con refrigeración a temperatura ambiente. El precipitado incoloro se recogió por filtración y se lavó con éter de diisopropilo. El sólido se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (46 mg, 12 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,39-1,42 (1H, m), 1,47-1,53 (2H, m), 1,60-1,65 (1H, m), 2,38 (1H, ddd, J = 15,7, 6,5, 1,5 Hz), 2,56 (1H, ddd, J = 15,7, 9,8, 1,5 Hz), 3,31 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,35 (2H, s), 3,61 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,09 (1H, ddd, J = 14,7, 9,8, 1,5 Hz), 4,45 (1H, ddd, J = 14,8, 6,5, 1,5 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,84 (2H, s).

EM (IEN) m/z: 382 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 73) (3-{1-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**

5 Ejemplo 73-1) 8-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil-3-{1-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (300 mg, 0,59 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-4), pinacol éster del ácido 1-etil-1H-pirazol-4-borónico (144 mg, 0,65 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (68 mg, 0,06 mmol) y carbonato potásico (163 mg, 1,18 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 120 °C durante 1 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (3 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 70:30) para obtener el compuesto del título (297 mg, 97 %) en una forma oleosa de color naranja.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,04 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,18 (3H, s), 1,37-1,46 (2H, m), 1,52 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,58-1,61 (2H, m), 2,50 (1H, ddd, J = 15,7, 7,9, 2,2 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 15,7, 7,0 Hz), 3,39 (2H, s), 3,50 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,54 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,07 (1H, ddd, J = 14,4, 8,0, 1,9 Hz), 4,20 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,32 (1H, ddd, J = 14,4, 7,9, 2,3 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,61 (1H, s), 7,73 (1H, s).

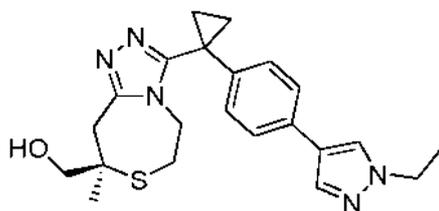
20 Ejemplo 73-2) (3-{1-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol

Una solución del compuesto (297 mg, 0,57 mmol) obtenido en el Ejemplo 73-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 2 ml) en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) al residuo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 20:80) para obtener el compuesto del título (224 mg, 96 %) en forma de un sólido incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,31 (3H, s), 1,35-1,40 (1H, m), 1,46-1,52 (2H, m), 1,52 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,58-1,66 (1H, m), 2,38 (1H, ddd, J = 15,7, 6,7, 1,3 Hz), 2,57 (1H, dd, J = 15,7, 9,5 Hz), 3,31 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,39 (2H, s), 3,59 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,10 (1H, ddd, J = 14,6, 9,5, 1,4 Hz), 4,20 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,42 (1H, dd, J = 14,6, 6,7 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 0,8 Hz).

30 EM (IEN) m/z: 410 [M+H]<sup>+</sup>.

(Ejemplo 73B) [(8R)-(3-{1-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)]metanol



35 Ejemplo 73B-1) (8R)-8-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil-3-{1-[4-(1-ethylMH-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

El compuesto (600 mg, 1,18 mmol) obtenido en el Ejemplo 52-1), pinacol éster del ácido 1-etil-1H-pirazol-4-borónico (314 mg, 1,42 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (93 mg, 0,12 mmol) y carbonato potásico (489 mg, 3,54 mmol) se disolvieron en un disolvente mezcla de 1,4-dioxano (4 ml) y agua (2 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y una solución de cloruro sódico saturado y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de

sílice (acetato de etilo:hexano = 40:60 a 100:0) para obtener el compuesto del título (551 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,04 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,18 (3H, s), 1,39-1,45 (2H, m), 1,52 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,54-1,63 (2H, m), 2,50 (1H, ddd, J = 15,6, 8,2, 2,0 Hz), 2,63 (1H, ddd, J = 15,2, 7,8, 2,0 Hz), 3,38 (2H, s), 3,51 (1H, dd, J = 17,2, 10,2 Hz), 4,07 (1H, dd, J = 14,9, 7,8 Hz), 4,20 (3H, c, J = 7,3 Hz), 4,32 (1H, ddd, J = 14,5, 7,4, 1,6 Hz), 7,08 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,62 (1H, s), 7,74 (1H, s).

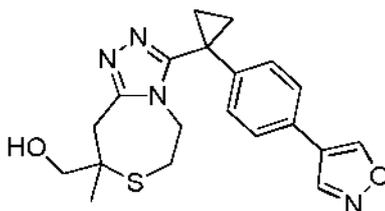
Ejemplo (73B-2) (8R)-3-{1-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il]metanol

El compuesto (551 mg, 1,05 mmol) obtenido en el Ejemplo 73B-1) se disolvió en metanol (5 ml). Se añadió ácido clorhídrico 4 N-dioxano (2,60 ml) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se separó en capas orgánicas y acuosas con cloruro de metileno (150 ml) e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol:acetato de etilo = 0:100 a 30:70) para obtener el compuesto del título (315 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (3H, s), 1,35-1,41 (2H, m), 1,46-1,53 (2H, m), 1,52 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,33-2,42 (1H, m), 2,54 (1H, ddd, J = 15,6, 9,8, 1,6 Hz), 3,30 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,33-3,37 (2H, m), 3,60 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,09 (1H, ddd, J = 14,9, 10,2, 1,2 Hz), 4,20 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,44 (1H, ddd, J = 14,9, 6,3, 1,2 Hz), 7,10 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,40 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,63 (1H, s), 7,74 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 410 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 74) {3-[1-(4-Isoxazol-4-ilfenil)ciclopropil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol**



Ejemplo 74-1) 8-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-3-[1-(4-isoxazol-4-ilfenil)ciclopropil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (300 mg, 0,59 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-4), ácido isoxazol-4-borónico (73 mg, 0,65 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (68 mg, 0,06 mmol) y carbonato potásico (163 mg, 1,18 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 120 °C durante 1 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (3 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 70:30) para obtener el compuesto del título (127 mg, 44 %) en forma de un sólido de color naranja.

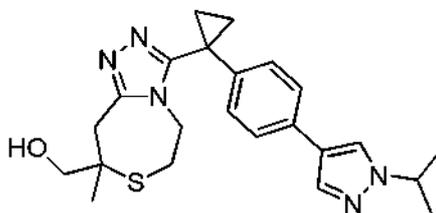
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,04 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,18 (3H, s), 1,38-1,47 (2H, m), 1,49-1,61 (2H, m), 2,52 (1H, ddd, J = 15,7, 8,0, 1,8 Hz), 2,69 (1H, ddd, J = 15,7, 7,8, 2,3 Hz), 3,38 (2H, s), 3,50 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,54 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,01-4,13 (1H, m), 4,22-4,35 (1H, m), 6,96 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,46 (1H, s), 7,57 (1H, s).

Ejemplo 74-2) {3-[1-(4-Isoxazol-4-ilfenil)ciclopropil]-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol

Una solución del compuesto (127 mg, 0,26 mmol) obtenido en el Ejemplo 74-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 2 ml) en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) al residuo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 20:80) para obtener el compuesto del título (20 mg, 20 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25 (3H, s), 1,36-1,57 (2H, m), 1,59-1,72 (2H, m), 2,43 (1H, ddd, J = 17,1,8,7, 5,4 Hz), 2,59 (1H, ddd, J = 15,7, 9,3, 3,6 Hz), 3,30 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,37 (2H, s), 3,59 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,03-4,13 (1H, m), 4,37 (1H, ddd, J = 15,4, 6,4, 1,5 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,56 (1H, s), 7,61 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 383 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 75) (3-{1-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**

5 Ejemplo 75-1) 8-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-3-{1-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

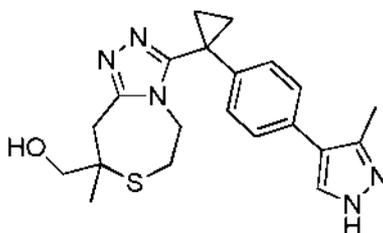
Una solución del compuesto (300 mg, 0,59 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-4), pinacol éster del ácido 1-isopropilpirazol-4-borónico (153 mg, 0,65 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (68 mg, 0,06 mmol) y carbonato potásico (163 mg, 1,18 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 120 °C durante 1 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (3 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 70:30) para obtener el compuesto del título (217 mg, 68 %) en una forma oleosa de color naranja.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,04 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,24 (3H, s), 1,39-1,46 (2H, m), 1,54 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,56-1,61 (2H, m), 2,49 (1H, ddd, J = 15,7, 7,9, 2,3 Hz), 2,63 (1H, ddd, J = 15,7, 7,6, 2,0 Hz), 3,38 (2H, s), 3,49 (1H, d, J = 10,0 Hz), 3,53 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,07 (1H, ddd, J = 14,3, 7,6, 1,8 Hz), 4,32 (1H, ddd, J = 14,3, 7,9, 2,1 Hz), 4,47-4,57 (1H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,64 (1H, s), 7,74 (1H, s).

Ejemplo 75-2) (3-{1-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol

20 Una solución del compuesto (217 mg, 0,40 mmol) obtenido en el Ejemplo 75-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 2 ml) en metanol (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) al residuo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 20:80) para obtener el compuesto del título (203 mg, cuant.) en forma de un sólido incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (3H, s), 1,35-1,42 (1H, m), 1,48-1,52 (2H, m), 1,54 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,60-1,68 (1H, m), 2,36 (1H, ddd, J = 15,6, 6,4, 1,3 Hz), 2,54 (1H, ddd, J = 15,6, 9,8, 1,3 Hz), 3,30 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,36 (2H, s), 3,60 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,09 (1H, ddd, J = 14,5, 9,8, 1,3 Hz), 4,43 (1H, dd, J = 14,5, 6,4 Hz), 4,48-4,57 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,65 (2H, s), 7,75 (2H, s).  
EM (IEN) m/z: 424 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 76) (8-Metil-3-{1-[4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**

35 Ejemplo 76-1) 8-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-8-metil-3-{1-[4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (300 mg, 0,59 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-4), pinacol éster del ácido 3-metil-1H-pirazol-4-borónico (135 mg, 0,65 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (68 mg, 0,06 mmol) y carbonato potásico (163 mg, 1,18 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 120 °C durante 1 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (3 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se

purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 30:70) para obtener el compuesto del título (213 mg, 71 %) en una forma oleosa de color naranja.

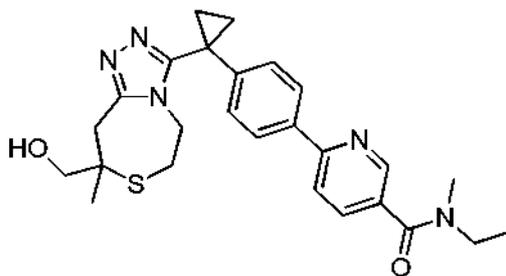
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,04 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,41-1,50 (2H, m), 1,56-1,63 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,54 (1H, dd, J = 14,5, 7,0 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,4, 7,4 Hz), 3,39 (2H, s), 3,51 (1H, d, J = 10,0 Hz), 3,55 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,06-4,15 (1H, m), 4,34 (1H, dd, J = 14,5, 7,4 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,65 (1H, s).

Ejemplo 76-2) (8-Metil-3-(1-[4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil)-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol

Una solución del compuesto (213 mg, 0,42 mmol) obtenido en el Ejemplo 76-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 3 ml) en metanol (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (10 ml) al residuo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 20:80) para obtener el compuesto del título (113 mg, 68 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34 (3H, s), 1,36-1,46 (1H, m), 1,46-1,58 (2H, m), 1,61-1,66 (1H, m), 2,39-2,46 (4H, m), 2,63 (1H, dd, J = 15,7, 9,6 Hz), 2,77 (1H, s), 3,31 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,49 (2H, s), 3,65 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,11 (1H, dd, J = 14,7, 9,6 Hz), 4,47 (1H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 7,11 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,33 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,66 (1H, s). EM (IEN) m/z: 396 [M+H]<sup>+</sup>.

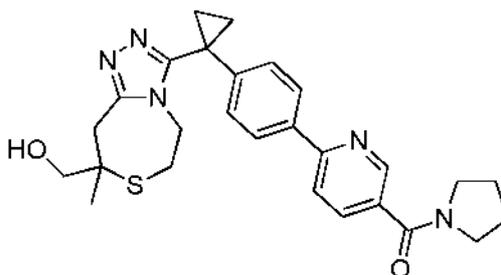
**(Ejemplo 77)** N-etil-6-(4-(1-[8-(hidroximetil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-3-il]ciclopropil)fenil)-N-metil nicotinamida 77)



Una solución del compuesto (200 mg, 0,458 mmol) obtenido en el Ejemplo 66, etilmetilamina (197 μl, 2,29 mmol), N,N-dimetilaminopiridina (6 mg, 46 μmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (264 mg, 1,37 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato sódico anhidro. Después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano:metanol = 9:1) para obtener el compuesto del título (18 mg, 8 %) en forma de un sólido de color pardo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,20 (3H, s), 1,29 (3H, t, J = 9,2 Hz), 1,56-1,64 (4H, m), 2,61 (1H, ddd, J = 15,7, 7,0, 2,7 Hz), 2,79-2,85 (1H, m), 3,04 (3/2H, s), 3,10 (3/2H, s), 3,35-3,49 (6H, m), 4,27-4,44 (2H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,93 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,01 (3H, d, J = 8,7 Hz), 8,66 (1H, d, J = 8,6 Hz). EM (IEN) m/z: 478 [M+H]<sup>+</sup>.

(Ejemplo 78) 8-Metil-3-(1-(4-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonyl)piridin-2-il]fenil)ciclopropil)-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol

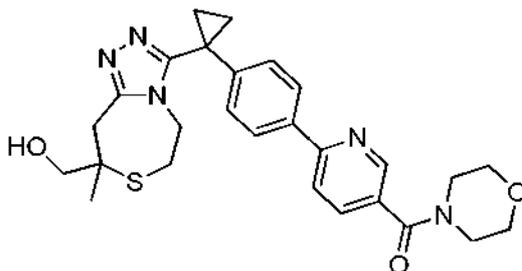


Una solución del compuesto (200 mg, 0,458 mmol) obtenido en el Ejemplo 66), pirrolidina (188 μl, 2,29 mmol), N,N-dimetilaminopiridina (6 mg, 46 μmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (264 mg, 1,37 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Se añadió

hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato sódico anhidro. Después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano:metanol = 9:1) para obtener el compuesto del título (24 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanco.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,20 (3H, s), 1,57-1,64 (4H, m), 1,91-2,05 (4H, m), 2,61 (1H, ddd, J = 15,7, 7,0, 2,7 Hz), 2,82 (1H, ddd, J = 15,7, 8,0, 2,5 Hz), 3,35-3,50 (4H, m), 3,55 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,63 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,27-4,43 (2H, m), 7,24 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 8,2, 0,8 Hz), 7,99-8,04 (3H, m), 8,78 (1H, dd, J = 2,3, 0,8 Hz).  
EM (IEN) m/z: 490 [M+H]<sup>+</sup>.

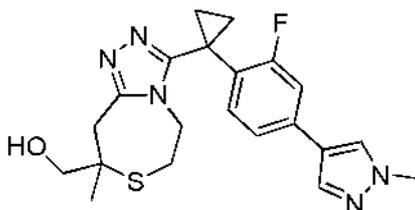
10 **(Ejemplo 79) [8-Metil-3-(1-{4-[5-(morfolin-4-ilcarbonyl)piridin-2-il]fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**



15 Una solución del compuesto (200 mg, 0,458 mmol) obtenido en el Ejemplo 66, morfolina (200 µl, 2,29 mmol), N,N-dimetilaminopiridina (6 mg, 46 µmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (264 mg, 1,37 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato sódico anhidro. Después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano:metanol = 9:1) para obtener el compuesto del título (69 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,20 (3H, s), 1,60 (4H, ddd, J = 14,2, 7,1, 3,8 Hz), 2,60 (1H, ddd, J = 15,8, 7,2, 2,7 Hz), 2,82 (1H, ddd, J = 15,8, 7,9, 2,6 Hz), 3,35-3,77 (13H, m), 4,32 (1H, ddd, J = 14,8, 7,2, 2,6 Hz), 4,39 (1H, ddd, J = 14,8, 7,9, 2,7 Hz), 7,23 (2H, dt, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,94 (1H, t, J = 1,9 Hz), 8,02 (2H, dt, J = 8,9, 2,1 Hz), 8,68 (1H, dd, J = 1,9, 1,2 Hz).  
EM (FAB) m/z: 506 [M+H]<sup>+</sup>.

25 **(Ejemplo 80) (3-{1-[2-Fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**



Ejemplo 80-1) 8-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil-3-{1-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

30 Una solución del compuesto (300 mg, 0,59 mmol) obtenido en el Ejemplo 14-5), pinacol éster del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico (130 mg, 0,65 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (66 mg, 0,06 mmol) y carbonato potásico (157 mg, 1,18 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 120 °C durante 1 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (3 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 70:30) para obtener el compuesto del título (368 mg, cuant.) en una forma oleosa de color naranja.

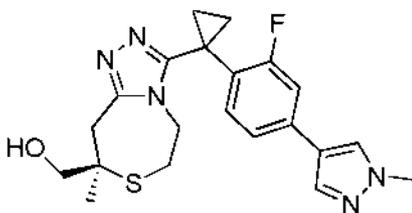
35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,04 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,88 (9H, s), 1,15 (3H, s), 1,50-1,72 (4H, m), 2,56 (1H, dd, J = 14,1, 6,8 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 14,1, 5,1 Hz), 3,39-3,41 (1H, m), 3,50-3,52 (3H, m), 3,95 (3H, s), 4,25 (1H, dd, J = 14,5, 6,5 Hz), 4,53 (1H, dd, J = 14,5, 7,6 Hz), 7,11 (1H, d, J = 12,5 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,40 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,60 (1H, s), 7,72 (1H, s).

40 **Ejemplo 80-2) (3-{1-[2-Fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**

Una solución del compuesto (368 mg, 0,70 mmol) obtenido en el Ejemplo 80-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 3 ml) en metanol (6 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (10 ml) al residuo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 20:80) para obtener el compuesto del título (200 mg, 69 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30 (3H, s), 1,40-1,44 (1H, m), 1,50-1,55 (2H, m), 1,65-1,72 (1H, m), 2,46 (1H, dd, J = 15,6, 6,3 Hz), 2,57 (1H, dd, J = 15,6, 9,8 Hz), 3,23-3,36 (3H, m), 3,58 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,94 (3H, s), 4,20 (1H, dd, J = 14,0, 9,8 Hz), 4,67 (1H, dd, J = 14,0, 4,9 Hz), 7,11 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,39 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,60 (1H, s), 7,72 (1H, s). EM (IEN) m/z: 414 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 81) ((8R)-3-{1-[2-Fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**



**Ejemplo 81-1) (8R)-3-[1-(4-Bromo-2-fluorofenil)ciclopropil]-8-(((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina**

Una solución del compuesto (2,00 g, 7,32 mmol) obtenido en el Ejemplo 14-4) y el compuesto (2,57 g, 8,06 mmol) obtenido en el Ejemplo 4-1) en n-butanol (40 ml) se agitó a 140 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,86 g, cuant.) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,01 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,89 (9H, s), 1,14 (3H, s), 1,36-1,51 (2H, m), 1,53-1,70 (2H, m), 2,56 (1H, ddd, J = 15,6, 7,8, 2,2 Hz), 2,74 (1H, ddd, J = 15,6, 8,0, 2,0 Hz), 3,34 (2H, s), 3,46 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,50 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,19 (1H, ddd, J = 14,5, 7,8, 2,0 Hz), 4,47 (1H, ddd, J = 14,5, 8,0, 2,2 Hz), 7,21-7,33 (3H, m).

**Ejemplo 81-2) (8R)-8-(((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-3-{1-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina**

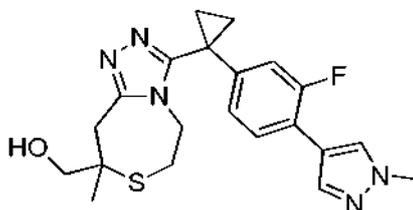
Una solución del compuesto (3,86 g, 7,32 mmol) obtenido en el Ejemplo 81-1), pinacol éster del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico (1,68 g, 8,06 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (850 mg, 0,73 mmol) y carbonato potásico (2,02 g, 14,65 mmol) en 1,2-dimetoxietano (50 ml) y agua (25 ml) se calentó a reflujo durante una noche con agitación. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 a 70:30) para obtener el compuesto del título (3,87 g, cuant.) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,01 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,89 (9H, s), 1,14 (3H, s), 1,45-1,52 (2H, m), 1,57-1,60 (1H, m), 1,63-1,66 (1H, m), 2,54 (1H, dd, J = 15,6, 7,8 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 15,6, 7,8 Hz), 3,35 (2H, s), 3,46 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,50 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,94 (3H, s), 4,21 (1H, dd, J = 14,0, 7,8 Hz), 4,52 (1H, dd, J = 14,0, 7,8 Hz), 7,10 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,38 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,59 (1H, s), 7,72 (1H, s).

**Ejemplo 81-3) ((8R)-3-{1-[2-Fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**

Una solución del compuesto (3,87 g, 7,32 mmol) obtenido en el Ejemplo 81-2) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 15 ml) en metanol (30 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (20 ml) al residuo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 30:70) para obtener el compuesto del título (2,72 g, 90 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30 (3H, s), 1,40-1,45 (2H, m), 1,66-1,71 (2H, m), 2,46 (1H, dd, J = 15,4, 6,3 Hz), 2,57 (1H, dd, J = 15,4, 9,4 Hz), 2,66 (1H, s a), 3,27 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,31 (2H, s), 3,56 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,94 (3H, s), 4,20 (1H, dd, J = 14,6, 9,4 Hz), 4,66 (1H, dd, J = 14,6, 6,3 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 12,3, 1,8 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,1, 1,8 Hz), 7,39 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,60 (1H, s), 7,72 (1H, s). EM (IEN) m/z: 414 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 82) (3-{1-[3-Fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol**

Ejemplo 82-1) 8-(((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-3-{1-[3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (300 mg, 0,59 mmol) obtenido en el Ejemplo 25-3), pinacol éster del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico (130 mg, 0,65 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (66 mg, 0,06 mmol) y carbonato potásico (157 mg, 1,18 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 120 °C durante 1 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (3 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 70:30) para obtener el compuesto del título (377 mg, cuant.) en una forma oleosa de color naranja.

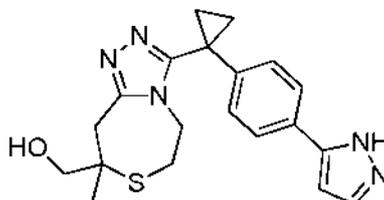
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,24 (3H, s), 1,40-1,48 (2H, m), 1,55-1,64 (2H, m), 2,57 (1H, ddd, J = 15,5, 7,8, 2,2 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 15,5, 7,6, 1,7 Hz), 3,41 (2H, s), 3,52 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,56 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,95 (3H, s), 4,09 (1H, ddd, J = 14,3, 7,6, 1,7 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 14,3, 7,8, 2,2 Hz), 6,81-6,86 (2H, m), 7,46 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,74 (1H, s), 7,81 (1H, s).

Ejemplo 82-2) (3-{1-[3-Fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol

Una solución del compuesto (377 mg, 0,71 mmol) obtenido en el Ejemplo 82-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 3 ml) en metanol (6 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (10 ml) al residuo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 20:80) para obtener el compuesto del título (219 mg, 75 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,39-1,50 (2H, m), 1,55-1,62 (2H, m), 2,45 (1H, dd, J = 15,6, 6,4 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 15,6, 9,8 Hz), 3,27-3,42 (3H, m), 3,62 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,95 (3H, s), 4,11 (1H, dd, J = 14,6, 9,8 Hz), 4,42 (1H, dd, J = 14,6, 6,4 Hz), 6,82-6,87 (2H, m), 7,46 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,74 (1H, s), 7,81 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 414 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 83) (8-Metil-3-{1-[4-(1H-pirazol-5-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il) metanol**

Ejemplo 83-1) 8-(((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-8-metil-3-{1-[4-(1H-pirazol-5-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (300 mg, 0,59 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-4), pinacol éster del ácido 1H-pirazol-3-borónico (126 mg, 0,65 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (68 mg, 0,06 mmol) y carbonato potásico (163 mg, 1,18 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 120 °C durante 1 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (3 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 70:30) para obtener el compuesto del título

(295 mg, cuant.) en una forma oleosa de color naranja.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,04 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,18 (3H, s), 1,36-1,50 (2H, m), 1,52-1,67 (2H, m), 2,44-2,57 (1H, m), 2,61-2,72 (1H, m), 3,38 (2H, s), 3,50 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,54 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,00-4,10 (1H, m), 4,23-4,35 (1H, m), 6,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,2 Hz).

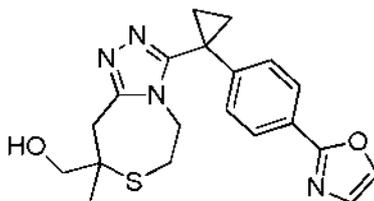
Ejemplo 83-2) (8-Metil-3-{1-[4-(1H-pirazol-5-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazapein-8-il) metanol

Una solución del compuesto (295 mg, 0,60 mmol) obtenido en el Ejemplo 83-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 3 ml) en metanol (6 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (10 ml) al residuo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 20:80) para obtener el compuesto del título (152 mg, 66 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (3H, s), 1,37-1,48 (1H, m), 1,50-1,57 (2H, m), 1,59-1,69 (1H, m), 2,35-2,46 (1H, m), 2,56-2,64 (1H, m), 3,30 (1H, dd, J = 15,2, 1,2 Hz), 3,40 (2H, s), 3,62 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,04-4,14 (1H, m), 4,35-4,47 (1H, m), 6,60 (1H, s), 6,97 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 7,42 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,63 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,2 Hz).

EM (IEN) m/z: 382 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 84) (8-Metil-3-{1-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazapein-8-il)metanol**



Ejemplo 84-1) 8-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-8-metil-3-{1-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (250 mg, 0,49 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-4), oxazol (68 mg, 0,98 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (28 mg, 0,02 mmol) y *tert*-butóxido de litio (81 mg, 0,98 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó durante 2 h con calentamiento a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) se añadió a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 70:30) para obtener el compuesto del título (260 mg, cuant.) en una forma oleosa de color amarillo.

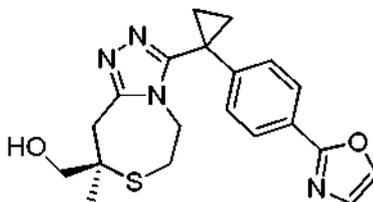
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,45-1,54 (2H, m), 1,58 (3H, s), 1,62-1,69 (2H, m), 2,51 (1H, ddd, J = 15,7, 8,0, 2,3 Hz), 2,65 (1H, ddd, J = 15,7, 8,1, 2,3 Hz), 3,40 (2H, s), 3,50 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,54 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,06 (1H, ddd, J = 14,5, 8,1, 2,3 Hz), 4,29 (1H, ddd, J = 14,5, 8,0, 2,3 Hz), 7,15 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,17 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,23 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,95 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,98 (1H, t, J = 2,0 Hz).

Ejemplo 84-2) (8-Metil-3-{1-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazapein-8-il) metanol

Una solución del compuesto (260 mg, 0,52 mmol) obtenido en el Ejemplo 84-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 3 ml) en metanol (6 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (10 ml) al residuo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 20:80) para obtener el compuesto del título (172 mg, 87 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,43-1,49 (2H, m), 1,66-1,70 (2H, m), 2,38 (1H, ddd, J = 15,5, 6,4, 1,8 Hz), 2,56 (1H, ddd, J = 15,5, 9,8, 1,5 Hz), 3,32 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,50 (2H, s), 3,62 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,09 (1H, ddd, J = 14,7, 9,8, 1,4 Hz), 4,40 (1H, ddd, J = 14,7, 6,4, 1,6 Hz), 7,17 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,19 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,23 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,97 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,99 (1H, t, J = 2,0 Hz).

EM (IEN) m/z: 383 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 85) {(8R)-8-Metil-3-{1-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol**

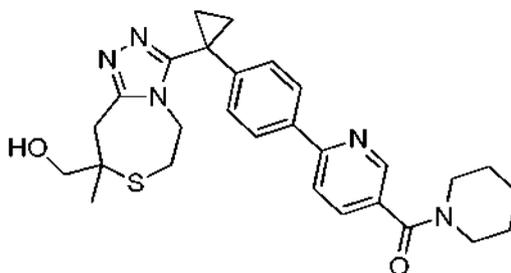
5 Ejemplo 85-1) (8R)-8-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-8-metil-3-{1-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (800 mg, 1,57 mmol) obtenido en el Ejemplo 52-1), oxazol (217 mg, 3,15 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (91 mg, 0,08 mmol) y *tert*-butóxido de litio (260 mg, 3,15 mmol) en dioxano (12 ml) se agitó durante 2 h con calentamiento a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 70:30) para obtener el compuesto del título (674 mg, 86 %) en una forma oleosa de color amarillo.  
 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,45-1,54 (2H, m), 1,61-1,70 (2H, m), 2,51 (1H, ddd, J = 15,7, 7,8, 2,3 Hz), 2,66 (1H, ddd, J = 15,7, 8,0, 2,2 Hz), 3,40 (2H, s), 3,50 (1H, d, J = 10,0 Hz), 3,54 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,06 (1H, ddd, J = 14,5, 8,0, 2,2 Hz), 4,29 (1H, ddd, J = 14,5, 7,8, 2,3 Hz), 7,15 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,17 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,23 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,95 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,98 (1H, t, J = 2,0 Hz).

15 Ejemplo 85-2) {(8R)-8-Metil-3-{1-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol

Una solución del compuesto (674 mg, 1,36 mmol) obtenido en el Ejemplo 85-1) y ácido clorhídrico 4 M (solución 1,4-dioxano, 4 ml) en metanol (8 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (40 ml) al residuo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 20:80) para obtener el compuesto del título (460 mg, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo.  
 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (3H, s), 1,42-1,48 (1H, m), 1,51-1,62 (2H, m), 1,66-1,72 (1H, m), 2,39 (1H, ddd, J = 15,6, 6,5, 1,4 Hz), 2,60 (1H, ddd, J = 15,6, 9,8, 1,2 Hz), 2,92 (1H, s a), 3,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,49 (2H, s), 3,61 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,11 (1H, dd, J = 14,8, 9,8 Hz), 4,38 (1H, dd, J = 14,8, 6,5 Hz), 7,16 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,18 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,23 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,98 (1H, d, J = 1,6 Hz).  
 25 EM (IEN) m/z: 383 [M+H]<sup>+</sup>.

30 **(Ejemplo 86) [8-Metil-3-(1-{4-[5-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-2-il]fenil}ciclopropil)-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il]metanol**

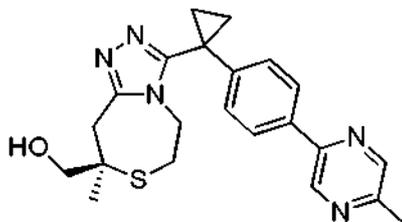


Una solución del compuesto (200 mg, 0,458 mmol) obtenido en el Ejemplo 66, piperidina (210 μl, 2,29 mmol), N,N-dimetilaminopiridina (6 mg, 46 μmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (264 mg, 1,37 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano/2-propanol (4/1), y la capa orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 9:1 a 4:1) para obtener el compuesto del título (26 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanco.  
 35 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,20 (3H, s), 1,59-1,74 (10H, m), 2,61 (1H, ddd, J = 15,6, 7,3, 2,5 Hz), 2,82 (1H, ddd, J

= 15,6, 8,2, 2,3 Hz), 3,35-3,49 (6H, m), 3,74 (2H, s a), 4,32 (1H, ddd, J = 14,7, 7,3, 2,3 Hz), 4,39 (1H, ddd, J = 14,7, 8,2, 2,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 8,0, 1,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 1,8 Hz).

EM (FAB) m/z: 504 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **(Ejemplo 87) (8R)-8-Metil-3-{1-[4-(5-metilpirazin-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol**



Ejemplo 87-1) (8R)-8-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-8-metil-3-{1-[4-(5-metilpirazin-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

10 Una solución del compuesto (300 mg, 0,54 mmol) sintetizado en el Ejemplo 52-2), 2-bromo-5-metilpirazina (234 mg, 1,35 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (125 mg, 0,11 mmol) y carbonato potásico (149 mg, 1,08 mmol) en 1,2-dimetoxietano (4 ml) y agua (2 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (70 ml). La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y una solución saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 60:40 a 100:0) para obtener el compuesto del título (139 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,45-1,54 (2H, m), 1,61-1,71 (2H, m), 2,54 (1H, ddd, J = 15,7, 8,2, 2,0 Hz), 2,60 (3H, s), 2,68 (1H, ddd, J = 15,7, 7,8, 2,0 Hz), 3,40 (2H, s), 3,53 (2H, dd, J = 16,2, 10,0 Hz), 4,07 (3H, ddd, J = 14,5, 7,4, 2,3 Hz), 4,31 (1H, ddd, J = 14,5, 7,8, 2,3 Hz), 7,19 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,91 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,49 (1H, s), 8,86 (1H, d, J = 1,6 Hz) .

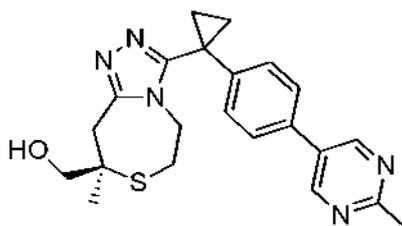
20 Ejemplo 87-2) (8R)-8-Metil-3-{1-[4-(5-metilpirazin-2-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol

25 El compuesto (139 mg, 0,27 mmol) obtenido en el Ejemplo 87-1) se disolvió en metanol (4 ml). Se añadió ácido clorhídrico 4 N-dioxano (0,67 ml) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se separó en capas orgánicas y acuosos con cloruro de metileno (60 ml) e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (30 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico and después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol:acetato de etilo = 0:100 a 50:50) y se cristalizó adicionalmente con un disolvente mezcla de éter dietílico y acetato de etilo para obtener el compuesto del título (93 mg, 86 %) en forma de un sólido de color blanco.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, s), 1,43-1,49 (1H, m), 1,51-1,63 (3H, m), 2,41 (1H, dd, J = 14,9, 5,9 Hz), 2,56-2,65 (1H, m), 2,61 (3H, s), 3,32 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,39 (2H, s), 3,62 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,10 (1H, dd, J = 14,5, 9,4 Hz), 4,42 (1H, dd, J = 14,5, 5,1 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,49 (1H, s), 8,87 (1H, d, J = 1,6 Hz).

35 EM (IEN) m/z: 408 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 88) (8R)-8-Metil-3-{1-[4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il}metanol**



## Ejemplo 88-1) 1-[4-(2-Metilpirimidin-5-il)fenil]ciclopropanocarbohidrazida

El compuesto (2,34 g, 6,59 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-2), ácido (2-metilpirimidin-5-il)borónico (1,00 g, 7,25 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (0,54 g, 0,66 mmol) y carbonato potásico (2,73 g, 19,76 mmol) se disolvieron en un disolvente mezcla de 1,4-dioxano (20 ml) y agua (10 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y una solución saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 50:50 a 100:0). El producto parcialmente purificado obtenido se disolvió en metanol (5 ml). Se añadió ácido clorhídrico 4 N-dioxano (2,39 ml) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró por destilación, y el residuo se separó en capas orgánicas y acuosas con cloruro de metileno (150 ml) e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (591 mg, rendimiento: 82 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,13 (2H, dd, J = 7,4, 3,5 Hz), 1,67 (2H, dd, J = 7,8, 3,5 Hz), 2,80 (3H, s), 7,48-7,61 (4H, m), 8,84 (2H, s).

## Ejemplo 88-2) (8R)-8-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-8-metil-3-{1-[4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

Una solución del compuesto (591 mg, 2,23 mmol) obtenido en el Ejemplo 88-1) y el compuesto (750 mg, 2,35 mmol) obtenido en el Ejemplo 4-1) en t-butanol (10 ml) se agitó durante 7 h en condiciones de reflujo. La mezcla de reacción obtenida se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol:acetato de etilo = 10:90 a 100:0) para obtener el compuesto del título (861 mg, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

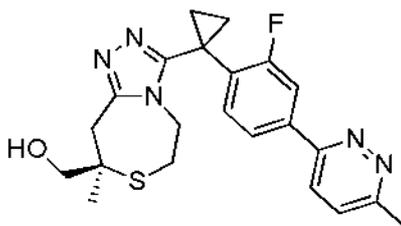
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,20 (3H, s), 1,43-1,55 (2H, m), 1,55-1,66 (2H, m), 2,58 (1H, ddd, J = 15,6, 7,8, 2,3 Hz), 2,73 (1H, ddd, J = 16,0, 8,2, 2,3 Hz), 2,79 (3H, s), 3,40 (2H, s), 3,54 (2H, dd, J = 18,8, 9,8 Hz), 4,09 (1H, ddd, J = 13,7, 7,8, 2,3 Hz), 4,32 (1H, ddd, J = 14,5, 7,8, 2,3 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,49 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,81 (2H, s).

## Ejemplo 88-3) (8R)-8-Metil-3-{1-[4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il]metanol

El compuesto (861 mg, 1,65 mmol) obtenido en el Ejemplo 88-2) se disolvió en metanol (10 ml). Se añadió ácido clorhídrico 4 N-dioxano (4,12 ml) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se separó en capas orgánicas y acuosas con cloruro de metileno (150 ml) e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico and después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó parcialmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: metanol/acetato de etilo = 0 % a 30 %). El producto parcialmente purificado obtenido se cristalizó con un disolvente mezcla de éter de diisopropilo y acetato de etilo para obtener el compuesto del título (584 mg, 87 %) en una forma sólida de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34 (3H, s), 1,43-1,55 (2H, m), 1,57-1,69 (2H, m), 2,46 (1H, ddd, J = 15,6, 6,3, 1,2 Hz), 2,66 (1H, ddd, J = 15,6, 10,2, 1,6 Hz), 2,79 (3H, s), 3,32 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,41 (2H, s), 3,62 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,12 (1H, dd, J = 14,5, 10,6 Hz), 4,43 (1H, dd, J = 14,5, 6,3 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,82 (2H, s). EM (IEN) m/z: 408 [M+H]<sup>+</sup>.

## (Ejemplo 89) [(8R)- 3-{1-[2-fluoro-4-(6-metilpiridazin-3-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il]metanol



## Ejemplo 89-1) (8R)-8-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-{1-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

El compuesto (1,34 g, 2,54 mmol) sintetizado en el Ejemplo 81-1) se disolvió en 1,4-dioxano (12 ml). Se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,61 mg, 6,35 mmol), complejo dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio

(II)-diclorometano (0,41 g, 0,51 mmol) y acetato potásico (0,75 g, 7,62 mmol) a la solución, y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después el disolvente se retiró por destilación, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80) para obtener el compuesto del título (1,46 g, cuant.) en forma de un sólido de color pardo.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,01 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,89 (9H, s), 1,13 (3H, s), 1,27 (3H, s), 1,47-1,52 (2H, m), 1,60-1,67 (2H, m), 2,47 (1H, dd, J = 16,0, 7,0 Hz), 2,62 (1H, dd, J = 15,6, 7,0 Hz), 3,34 (2H, s), 3,47 (2H, dd, J = 16,6, 10,0 Hz), 4,16 (1H, dd, J = 14,5, 7,0 Hz), 4,45 (1H, dd, J = 14,9, 7,0 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,43 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,51 (1H, d, J = 7,0 Hz).

10 Ejemplo 89-2) (8R)-8-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil-3-{1-[2-fluoro-4-(6-metilpiridazin-3-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepina

El compuesto (600 mg, 1,05 mmol) obtenido en el Ejemplo 89-1), 3-cloro-6-metilpiridazina (161 mg, 1,26 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (96 mg, 0,10 mmol), triciclohexilfosfina (29 mg, 0,10 mmol) y fosfato tripotásico (458 mg, 2,09 mmol) se disolvieron en un disolvente mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml), y la mezcla se agitó a 140 °C durante 2 h en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con cloruro de metileno (200 ml), y se separó en capas orgánicas y acuosas mediante la adición de hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80) para obtener el compuesto del título (366 mg, 65 %) en forma de un sólido de color pardo.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,02 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,89 (9H, s), 1,15 (3H, s), 1,49-1,75 (4H, m), 2,58 (1H, ddd, J = 15,6, 8,0, 2,2 Hz), 2,71-2,80 (1H, m), 2,77 (3H, s), 3,36 (2H, s), 3,49 (3H, dd, J = 15,1, 10,0 Hz), 4,22 (1H, ddd, J = 14,5, 8,2, 1,6 Hz), 4,52 (1H, ddd, J = 14,5, 7,8, 1,6 Hz), 7,41 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,53 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 12,5, 1,6 Hz).

25 Ejemplo 89-3) [(8R)-3-{1-[2-Fluoro-4-(6-metilpiridazin-3-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il]metanol

El compuesto (366 mg, 0,68 mmol) obtenido en el Ejemplo 89-2) se disolvió en metanol (4 ml). Se añadió ácido clorhídrico 4 N-dioxano (1,69 ml) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se separó en capas orgánicas y acuosas con cloruro de metileno (150 ml) e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol:acetato de etilo = 0:100 a 20:80) para obtener el compuesto del título (210 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30 (3H, s), 1,48-1,54 (1H, m), 1,56-1,64 (2H, m), 1,69-1,76 (1H, m), 2,50 (1H, ddd, J = 15,6, 6,6, 1,2 Hz), 2,61 (1H, ddd, J = 16,0, 9,4, 1,2 Hz), 2,77 (3H, s), 3,28 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,33 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,58 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,23 (1H, dd, J = 15,2, 9,0 Hz), 4,67 (1H, dd, J = 14,9, 6,3 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,55 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 8,0, 1,8 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 12,3, 1,8 Hz).

EM (IEN) m/z: 426 [M+H]<sup>+</sup>.

40 (Ejemplo de prueba 1) Experimento de inhibición 11β-HSD1 (1) Fuente enzimática

Se introdujo un plásmido obtenido mediante la incorporación de cDNA que codifica una 11β-HSD1 humana en un vector de expresión de células de mamífero pCIneo (Promega Corporation) en células HEK293 usando reactivo Lipofectamine Plus (Invitrogen Corporation) de acuerdo con el inserto del envase. 48 h después, las células se recogieron y se congelaron a -80 °C. Las células en las que se introdujo el vector pCIneo se prepararon como un control. Las células se descongelaron y suspendieron en HEPES 20 mM, ácido etilendiaminotetraacético 1 mM, cloruro de magnesio 2 mM (concentraciones finales) y un tampón que contenía un cóctel inhibidor de proteasa (Roche), y las células se interrumpieron usando Polytron (KINEMATICA AG). La suspensión celular interrumpida se centrifugó a 1000 x g a 4 °C durante 10 min, y se recuperó un sobrenadante de la misma. El sobrenadante obtenido se centrifugó además a 105,000 x g a 4 °C durante 30 min y el precipitado resultante se suspendió en un tampón de ensayo (tampón tris 50 mM, glicerol al 10 %) como una fracción de microsomas y se usó como fuente de enzima.

(2) Experimento de inhibición enzimático

Se realizó una reacción en una placa de 384 pocillos (Greiner Bio One) usando un volumen de reacción de 24 μl, y todas las muestras se diluyeron con un tampón de ensayo (tampón tris 50 mM, pH 7,4, glicerol al 10 %). Se añadieron a la placa NADPH 0,8 mM, glucosa 6-fosfato 6 mM, 0,35 unidades/ml de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (Sigma Chemical) y cloruro de magnesio 3 mM y una fracción de microsomas como fuente de enzima y una solución que contenía un compuesto de prueba disuelto en una solución de sulfóxido de dimetilo/metanol a una concentración final del 0,1 %. Después de la adición del compuesto de prueba, se añadió cortisona a una concentración final de 160 nM para iniciar la reacción y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron 25 μl de carbenoxolona 100 mM (Sigma Chemical) para terminar la reacción, y la cantidad de cortisol producida se midió con

RUBYstar (BMG LABTECH JAPAN Ltd.) usando un kit de prototipo de cortisol (Cisbio International) de acuerdo con el prospecto. Los valores de  $CI_{50}$  de los compuestos de los Ejemplos se muestran a continuación.

Ejemplo n.º	$CI_{50}$ nM
1	3,3
2	2,6
3	6,3
4	1,3
6	2,6
9	1,8
26	0,3
32	2,0
34	1,0
67	5,4
68	6,7
81	2,2
88	1,7
89	1,3

(Ejemplo de formulación 1) Cápsula

Compuesto del Ejemplo 1 o 2	50 mg
Lactosa	128 mg
Almidón de maíz	70 mg
Estearato de magnesio	2 mg
	<hr/>
	250 mg

- 5 Se mezclaron los polvos de la prescripción anteriormente mencionada, se pasó la mezcla a través de un tamiz de malla 60 y este polvo se encapsuló en una cápsula de gelatina (250 g) para producir una cápsula.

(Ejemplo de formulación 2) Comprimido

Compuesto del Ejemplo 1 o 2	50 mg
Lactosa	126 mg
Almidón de cereal	23 mg
Estearato de magnesio	1 mg
	<hr/>
	200 mg

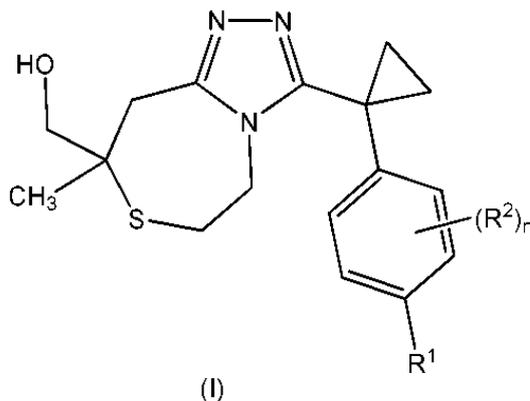
- 10 Se mezclaron los polvos de la prescripción anteriormente mencionada, la mezcla se granuló usando pasta de almidón de cereal, y se secó, y después se comprimió con una máquina de comprimidos para producir un comprimido (200 mg por comprimido). Este comprimido puede recubrirse de azúcar, si es necesario.

### **Aplicabilidad industrial**

El derivado novedoso de tetrahidrotiazepina representado por la fórmula general (I) o (Ia) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un excelente efecto inhibitor de  $11\beta$ -HSD1 y es útil como medicamento.

## REIVINDICACIONES

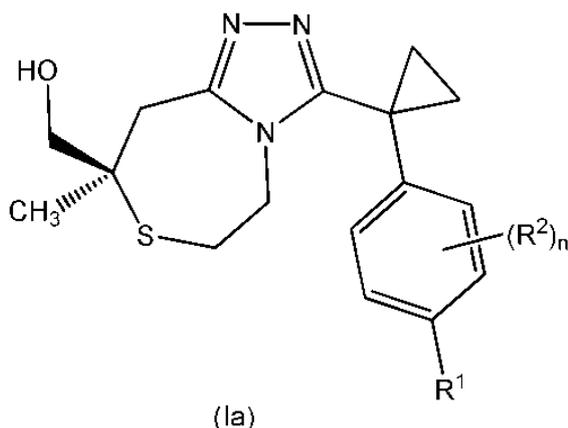
1. Un compuesto representado por la fórmula general (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que

- 5  $R^1$  representa un grupo heterocíclico seleccionado entre un grupo pirazolilo y un grupo pirimidinilo, grupo heterocíclico que puede estar sustituido con 1 a 4 grupos independientemente seleccionados entre el grupo sustituyente A;
- $R^2$  representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ;
- 10  $n$  representa 0, 1 o 2; y
- grupo sustituyente A representa el grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo  $C_1-C_6$ , grupos alquilo  $C_1-C_6$  halogenados, grupos alcoxi  $C_1-C_6$ , un grupo carboxi, grupos carboxialquilo  $C_2-C_7$ , grupos alquilcarbonilo  $C_2-C_7$ , grupos alcoxycarbonilo  $C_2-C_7$ , un grupo ciano, grupos alquilsulfonilo  $C_1-C_6$ , grupos representados por la fórmula  $-C(=O)-NR^3R^4$  ( $R^3$  y  $R^4$  son idénticos o diferentes entre sí y cada uno representa independientemente un
- 15 átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o un grupo cicloalquilo  $C_3-C_6$ , o  $R^3$  y  $R^4$  forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, en el que el anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros puede contener además un átomo de oxígeno), grupos monoalcoxycarbonilamino  $C_2-C_7$  y un grupo oxo.

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que está representado por la fórmula general (Ia) :



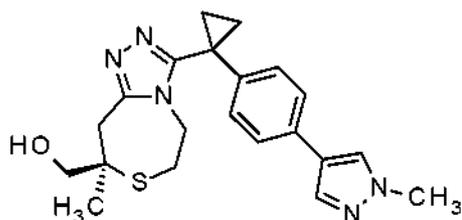
- 20
3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el grupo sustituyente A representa grupos alquilo  $C_1-C_6$  o grupos representados por la fórmula  $-C(=O)-NR^3R^4$  ( $R^3$  y  $R^4$  son idénticos o diferentes entre sí y cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o un grupo cicloalquilo  $C_3-C_6$ , o  $R^3$  y  $R^4$  forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros junto con el
- 25 átomo de nitrógeno unido al mismo, en el que el anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 puede contener además un átomo de oxígeno).
4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $n$  representa 0.
5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

(8-metil-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il) metanol,

{{(8R)-8-metil-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol, o

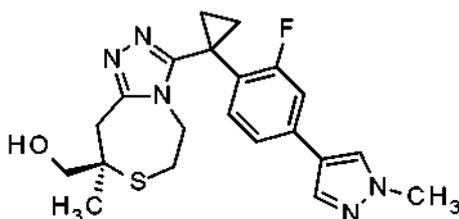
5 {{(8R)-3-{1-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol.

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es {(8R)-8-metil-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol representado por la siguiente fórmula:

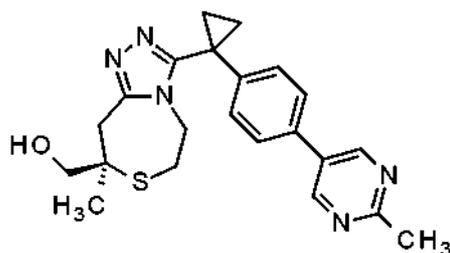


10

7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es {(8R)-3-{1-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-8-metil-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol representado por la siguiente fórmula:



15 8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es [(8R)-8-metil-3-{1-[4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]ciclopropil}-5,6,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]tiazepin-8-il)metanol representado por la siguiente fórmula:



9. Una sal farmacológicamente aceptable del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8.

20 10. Un inhibidor de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 que contiene el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 como principio activo.

11. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 como un principio activo.

25 12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de la diabetes tipo 2 o mejora de la resistencia a la insulina.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de dislipidemia o hiperlipidemia.

30 14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de hipertensión.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de adiposidad, hígado graso, aterosclerosis, osteoporosis o glaucoma.

16. Uso del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la producción de una composición farmacéutica.